

実施例 129 と同様の手法により、4-((5-アミノ-2-ピリジル)オキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (55.0 mg, 177 mmol) から表記化合物 (59 mg, 137 mmol, 78 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.04 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.26 - 7.34 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 132-1

7-メトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 129 と同様の手法により、WO98/13350 に記載の 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキサミドの加水分解により誘導される 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (1.09 g, 5.00 mmol) から表記化合物 (93.0 mg, 273 mmol, 5 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 4.15 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 132-2

4-((5-アミノ-2-ピリジル)オキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド (93.0 mg, 273 mmol)、鉄粉 (76.0 mg, 1.36 mmol) 及び塩化アンモニウム (146 mg, 2.73 mmol) をエタノール(4 ml)-水(1 ml)中、80°Cにて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた

粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (61.0 mg, 197 mmol, 72 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.03 (3H, s), 6.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 1 3 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ((3 - メチルスルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - {4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ} キノリン - 7 - オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 67 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.24-2.32(2H, m), 3.05(3H, s), 3.30-3.35(2H, m), 4.42 (2H, t, J= 6 Hz), 6.63 (1H, d, J= 5.6 Hz), 7.11-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.63(1H, s), 8.21-8.26(1H, m), 8.64(1H, br), 8.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.77 (1H, s), 9.10(1H, br).

実施例 1 3 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ((3 - メチルチオ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - {4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ} キノリン - 7 - オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 30 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.09(3H, s), 2.06-2.14(2H, m), 2.67(2H, t, J= 7.2 Hz), 4.37 (2H, t, J= 6 Hz), 6.62 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 7.6 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60(1H, s), 8.21-8.26(1H, m), 8.65(1H, br), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.75 (1H, s), 9.12(1H, brd, J=

3.2 Hz).

実施例 135

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (エトキシカルボニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - {4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル]アミノ - 3 - フルオロフェノキシ}キノリン - 7 - オールナトリウム塩(1.0 g) から表題化合物を 850 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17(3H, t, J= 7.2 Hz), 2.05 -2.13(2H, m), 2.53(2H, t, J= 7.2 Hz), 4.07(2H, q, J= 7.2 Hz), 4.31 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 7.6 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.60(1H, s), 8.22 -8.27(1H, m), 8.64(1H, br), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.10(1H, br).

実施例 136

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (エトキシカルボニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア(800 mg) をメタノール(45 ml) に溶解し、2 N NaOH 水(15 ml) を加えて 40 分間 80°C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、1 N HCl で中和して析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗し、乾燥して表題化合物を 230 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01-2.08(2H, m), 2.46(2H, t, J= 7.6 Hz), 4.30 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10 -7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.59(1H, s), 8.21 -8.26(1H, m), 8.66(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.13(1H, br).

実施例 137

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フ

ルオロフェニル) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(100mg)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)-カルボジイミド(44mg)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(35mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次に、シクロプロビルアミン(16 μ l)を加えて18時間室温で攪拌した。反応終了後、反応液を1N水酸化ナトリウム水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた固体をエーテル、少量の酢酸エチルで洗い表題化合物を38mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.34-0.38(2H, m), 0.54-0.59(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.25(2H, t, J= 7.2 Hz), 2.56-2.63(1H, m), 4.27(2H, t, J= 6.4 Hz), 6.60(1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.39(1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44-7.49(2H, m), 7.59(1H, s), 7.95(1H, brd, J= 3.6 Hz), 8.21-8.25(1H, m), 8.67(1H, br), 8.73(1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74(1H, s), 9.15(1H, br).

実施例138N-(4-(6-シアノ-7-(3-((ビペリジノ)カルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(100mg)から実施例137と同様の操作により表題化合物を33mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.38-1.60(6H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.53(2H, t, J= 7.2 Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.31(2H, t, J= 6.0 Hz), 6.61(1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.40(1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 8.0 Hz), 7.43-7.49(2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.70(1H, br), 8.73(1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74(1H, s), 9.17(1H, br).

実施例139

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - ((ジメチルアミノ) スルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - {4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ} キノリン - 7 - オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 35 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.19 - 2.27 (2H, m), 2.80 (6H, s), 3.26 - 3.31 (2H, m), 4.41 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10 - 7.16 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 2.8 Hz, J = 7.6 Hz), 7.44 - 7.49 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.68 (1H, br), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.15 (1H, br).

実施例 14.0

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - ((シクロプロピルアミノ) スルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - {4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ} キノリン - 7 - オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 31 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.51 - 0.63 (4H, m), 2.17 - 2.25 (2H, m), 3.15 - 3.22 (1H, m), 3.26 - 3.33 (2H, m), 4.42 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10 - 7.16 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 2.8 Hz, J = 8.0 Hz), 7.44 - 7.48 (2H, m), 7.56 (1H, brd, J = 2.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.63 - 8.66 (1H, m), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.11 - 9.13 (1H, m).

実施例 14.1

N - (4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (6.93g) と 2 - アミノチアゾール (2.75g) とをジメチルホルムアミド (70ml) に溶解し、ここにジイソプロピールエチルアミン (4.8ml) を加えて、90°Cで 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え

て析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 5.53g(収率 79%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.46 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.48 (5H, m), 7.54 (2H, d, J=6.8Hz), 7.72 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.73-8.78 (2H, m)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 4 1 - 1

フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート

製造例 8 で合成した 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロー - 4 - アミノフェノキシ) キノリン(9.45g)をジメチルホルムアミド(70ml)とピリシン(5.9ml)に溶解し窒素氣流下で 0°C に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル(3.4ml)を加え、終夜で 2 時間攪拌した。この反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフラン及びトルエン中でトリチュレイションして 6.93g(収率 56%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 5.36 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.3), 6.98-7.05 (2H, m), 7.17-7.47 (9H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 8.67-8.71 (2H, m)

実施例 1 4 2

N - [4 - (6 - シアノ - 7 - [3 - (モルフォリン - 4 - イル) プロポキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル] - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア(150mg)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(150mg), 1 - クロロー - 3 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン(70mg)を加え、60°Cで 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さを N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル - メタノール系)で精製し、表記化合物(20 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.94-2.04 (2H, m), 2.34-2.52 (6H, m),

3.54-3.61 (4H, m), 4.34 (2H, t, J=6.2Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.12 -7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m)

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 2 - 1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

実施例 1 4 1 で合成した N - (4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア (5.53g) を TFA (55ml) に溶解し、ここにチオアニソール (5.5ml) を加えて 70°C で 6 時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 3.63g (収率 80%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.12 -7.19 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 8.19-8.27 (1H, m), 8.61-8.66 (2H, m)

実施例 1 4 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

実施例 1 4 2 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア (150mg) をジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、炭酸カリウム (150mg), 1 - クロロ - 3 - (ジエチルアミノ) プロパン (80mg) を加え、60°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さを N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール系) で精製し、表記化合物 (10 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.95 (6H, t, J=7.0Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 2.40-2.65 (6H, m), 4.32 (2H, t, J=6.0Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 -7.20 (2H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.20-8.24 (1H, m), 8.73-8.77 (2H,

m)

実施例 1 4 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ウレア

製造例 1 0 で合成した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (100mg) とフェニル N - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) カーバメート (81mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソブロビルエチルアミン (0.88ml) を加えて 100°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (102 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.44 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2Hz), 7.58 - 7.64 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.04 (1H, brs).

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 4 - 1

N - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) カーバメート

アルドリッヂ社より購入した 5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール (1g) をテトラヒドロフラン (40ml) とビリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0°C に冷却した後にクロル炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、1.5 時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さを酢酸エチルと n - ヘキサンから結晶化して表記化合物 (450mg、収率 20%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.27 (3H, s), 6.03 (1H, s), 7.16 - 7.30 (3H, m), 7.37 - 7.44 (2H, m), 7.81 (1H, brs)

実施例 1 4 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレア

製造例 10 で合成した 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (100mg)とフェニル-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)カーバメート (72mg)とをトルエン (5mL)に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.50mL)を加えて 2 時間加熱還流した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1)の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (120 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s) 3.75 -3.78 (2H, m), 4.37-4.43 (2H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 9.51 (1H, brs)

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 145-1

N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)カーバメート

アルドリッチ社より購入した 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (1.00g) をテトラヒドロフラン (20mL) とビリジン (1.5mL) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0°C に冷却した後にクロル炭酸フェニル (1.4mL) を加えた後、2 時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さをジエチルエーテルと n-ヘキサンでトリチュレーションして表記化合物 (1.54g) (取率 68%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.42 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.15 -7.30 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 8.18 (1H, brs)

実施例 146

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)ウレア

実施例 25 の方法と同様にしてフェニル-N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (65mg) から表記化合物 (64mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.38-2.45 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2), 6.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, brs), 7.36-7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.23-8.29 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 8.73-8.76 (2H, m), 8.92-8.94 (1H, m), 9.97 (1H, brs)

実施例 14 7

4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 3 7 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア (100mg) をジメチルスルホキサシド (3ml) に 80°Cで溶解し、ここに 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 (60mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=6.0Hz), 6.96 (1H, t, J=7.6Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7.6Hz), 7.52 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)

実施例 14 8

4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 6 5. で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア (95mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (54mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.35 (3H, s), 3.75-3.81 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2), 6.96 (1H, t, J=7.6), 7.21-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, brs), 7.82 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J=5.2), 8.77-8.79 (2H, m), 8.91 (1H, brs)

実施例 14 9

4-(4-((2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル)アミノ-3-フルオロ

フェノキシ) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 6 6 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (100mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (35mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03-7.17 (2H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.81 (2H, brs), 8.08-8.16 (1H, m), 8.28-8.29 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2), 8.76 (1H, s), 9.00-9.09 (2H, m)

実施例 15 04 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 0 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (58mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (25mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, brs), 8.19-8.26 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.13-9.15 (1H, m)

実施例 15 17 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 2 5 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア (100mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (18mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m),

4.39-4.42 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=3.6Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, brs), 8.21-8.25 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, brs)

実施例 15.2

4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 6-カルバモイル-4-((4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン(50mg)から表記化合物(25mg)を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.02 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 7.85 (1H, brs), 8.18-8.26 (1H, m), 8.61-8.68 (3H, m), 9.09-9.12 (1H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 15.2-1

7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド

製造例 24 に記載の 7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル(2g)にグリセロール(20ml)と KOH 水酸化カリウム(3.0g)を加えて、160°Cで 3 時間加熱攪拌し、水(40ml)を加えて 80°Cでさらに 30 分間加熱した。放冷後 2 N 塩酸で酸性とし、析出した不要物を濾取し、これを水で洗浄した後に減圧乾燥して表記化合物(1.6g)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.87 (3H, s), 6.14 (1H, d, J=6.0Hz), 7.04 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=6.0), 8.40 (1H, s)

製造例 15.2-2

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニル クロリド

7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド(2.0g)に塩化チオニル(10ml)と少量の DMF ジメチルホルムアミドを加えて、2 時間加熱還流した。減圧濃縮後にトルエンで 2 回共沸して表記化合物(2.7g)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.20 (3H, s), 7.80-7.90 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m)

製造例 152-3

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニル クロリド (2.7g) をテトラヒドロフラン (150ml) に溶解し、0°C に冷却した。ここに 30% アンモニア水 (5ml) を加え、室温で 3 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (1.35g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 8.46-8.49 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m)

製造例 152-4

6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド (1.23g) から表記化合物 (1.1g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.25-8.32 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=5.2Hz)

製造例 152-5

6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 10 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.08g) から表記化合物 (540mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 6.44 (1H, d, J=5.2), 6.83-6.89 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 7.83 (1H, brs), 8.60-8.66 (2H, m)

実施例 153

1-(2-クロロ-4-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニ

ル]—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]—3-シクロプロピルウレア

1-[2-クロロ-4-[6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]—3-シクロプロピルウレア 4.0 mg (0.0601ミリモル) をテトラヒドロフラン 1 mL に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン 1 M 溶液)を 0.5 mL (8.3 当量) 滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して水 3 mL を加え、3 時間放置して、析出している結晶を濾取して水、及びエーテル-ヘキサン = 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 2.2 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 535(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.54(2H, m), 0.70-0.80(2H, m), 1.06(6H, t, J=7.8Hz) 2.55-2.70(5H, m), 2.88(2H, t, J=7.8Hz), 4.18(2H, t, J=7.8Hz), 7.01(1H, d, J=1.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, d, J=2.5Hz), 7.27(1H, dd, J=8.8Hz, J'=2.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.01(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 153-1

2-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩 5.0. 7 g (Liebigs Ann. Chem., 1895(1977) に記載の公知化合物) にエタノール 700 mL を加え室温攪拌下、ナトリウムエトキシド 2.3 g (2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 1 当量) を加えて、窒素雰囲気下で、15 分間攪拌した。そこへ、1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブロモエタノン (Journal of Heterocyclic Chemistry vol. 2, 310(1965)、及び Journal of Medicinal Chemistry vol. 17, 55(1974) に記載の公知化合物) 4.9. 9 g を加え、室温、窒素雰囲気下で 3.6 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固し表題化合物 5.6. 7 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.32 (3H, t, J=7.3Hz), 4.10 (2H, q, J=7.3Hz), 5.08 (2H, s,), 5.62 (2H, s,), 6.30 (1H, d, J=2.2Hz), 6.95 (2H, d, J=7.9Hz), 7.28 -7.47 (7H, m), 10.67 (1H, brs)

製造例 153-2

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

製造例 153-1 で合成した 2-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 56.7 g にギ酸 84 ml、ホルムアミド 33.8 ml、ジメチルホルムアミド 16.9 ml を加え、140°C で 48 時間攪拌した後、室温で 24 時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物 41 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.12 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=7.0Hz), 7.28-7.47 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=7.0Hz), 7.82 (1H, s,), 11.80 (1H, brs), 12.20 (1H, brs)

製造例 153-3

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

製造例 153-2 で合成した 6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール 20 g にオキシ塩化リン 200 ml を加え、140°C で 3 時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄して、硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物 12 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.18 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (2H, d, J=7.5Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=7.5Hz), 8.70 (1H, s,), 12.90 (1H, brs)

製造例 153-4

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

製造例 153-3 で合成した 6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロ

ロ-7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジン2.46gのジメチルホルムアミド(30ml)溶液に水素化ナトリウム(60%dispersion,Aldrich)0.381g(1.3当量)を加え室温で40分間攪拌した後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン1.68ml(1.3当量)を加え、室温で終夜攪拌して水20ml、酢酸1mlを加え酢酸エチル-トライド(5:1)混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、表題化合物2.83gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) -0.10(9H, s), 0.84(2H, t, J=8.0Hz), 3.62(2H, t, J=8.0Hz), 5.20(2H, s), 5.61(2H, s), 6.81(1H, s), 7.19(2H, d, J=7.7Hz), 7.33-7.52(5H, m), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 8.70(1H, s)

製造例153-5

4-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-クロロフェニルアミン

製造例153-4で合成した6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジンにジメチルスルホキシド12mlを加え、攪拌下、水素化ナトリウム(60%dispersion,Aldrich)141mg(1.5当量)、4-アミノ-3-クロロフェノール507mg(1.5当量)を加え、室温にて10分間攪拌後、135-140°Cで4時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-トライド(5:1)混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物1.20gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) -0.90(9H, s), 0.85(2H, t, J=8.0Hz), 3.61(2H, t, J=8.0Hz), 5.18(2H, s), 5.34(2H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.95-6.99(1H, m), 7.15-7.20(3H, m), 7.30-7.55(5H, m), 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 8.41(1H, d, J=1.4Hz)

製造例153-6

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロビルウレア

製造例 153-5 で合成した 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニルアミン 3.34 mg をジメチルホルムアミド 4 ml に溶かし、ピリジン 0.066 ml (1.4 当量)、クロロ炭酸フェニル 0.102 ml (1.4 当量)、を加え室温で、2.5 時間攪拌した後、シクロプロビルアミン 0.09 ml (2.2 当量) を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 3.30 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 656(M+1), 678(M+23),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-*d*₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=7.8Hz), 2.43-2.62(1H, m), 3.62(2H, t, J=7.8Hz), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.75(1H, s), 7.15 - 7.53 (9H, m), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 7.93(1H, s), 8.18(1H, d, J=9.0Hz), 8.41(1H, d, J=1.8Hz)

製造例 153-7

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フェニル } - 3 - シクロプロビルウレア

製造例 153-6 で合成した 1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロビルウレア 2.60 mg をエタノール 1.0 ml、テトラヒドロフラン 5 ml に溶かし、酸化白金 1.00 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 1.60 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-*d*₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.63-0.70(2H, m),

0.86(2H, t, J=8.1Hz), 2.53-2.62(1H, m), 3.62(2H, t, J=8.1Hz), 5.58(2H, s,), 6.67(1H, s,), 6.90(2H, d, J=8.2Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.43-7.47(1H, m), 7.60(2H, d, J=8.2Hz), 7.93(1H, s), 8.17(1H, d, J=9.1Hz), 8.40(1H, s), 9.38(1H, brs)

製造例 153-8

1-[2-クロロ-4-[6-[4-(2-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシブロボキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ビリミジン-4-イルオキシ]-フェニル]-3-シクロプロピルウレア

製造例 153-7 で合成した 1-[2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ビリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル]-3-シクロプロピルウレア 113 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 120 mg (3.5 当量)、炭酸カリウム 138 mg (5 当量) を加え、80°Cで 15 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 40 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):665(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-_d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.9Hz), 0.99(6H, t, J=8.0Hz) 2.52-2.62(5H, m), 2.80(2H, t, J=8.0Hz), 3.62(2H, t, J=8.9Hz), 4.10(2H, t, J=8.0Hz), 5.60(2H, s,), 6.72(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.1Hz), 7.17(1H, d, J=3.2Hz), 7.21(1H, dd, J= 3.2, 8.4Hz), 7.46(1H, d, J=3.2Hz), 7.71(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, s,), 8.18(1H, d, J=8.4Hz), 8.40(1H, s,)

実施例 154

1-(2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ビリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1-[2-クロロ-4-[6-[4-(2-ピロリジノエトキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-3-シクロプロビルウレア 2.5 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 1.3 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 0.40-0.45(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.65-1.72(4H, m), 2.47-2.60(5H, m, covered by DMSO peak), 2.70(2H, t, J=7.6Hz), 4.12(2H, t, J=7.6Hz), 6.82(1H, s), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 7.13(1H, d, J=2.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.6Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.14(1H, d, J=8.5Hz), 8.26(1H, s), 12.59(1H, brs)

製造例 154-1

1-[2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-3-シクロプロビルウレア

製造例 153-7 で合成した 1-[2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル]-3-シクロプロビルウレア 8.6 mg から 1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 1.04 mg、炭酸カリウム 1.26 mg を用い製造例 153-8 と同様の方法により表題化合物 2.7 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):663(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.44(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 0.85(2H, t, J=8.0Hz), 1.61-1.76(4H, m), 2.44-2.61(5H, m, covered by DMSO peak), 2.86(2H, t, J=8.0Hz), 3.61(2H, t, J=8.0Hz), 4.13(2H, t, J=8.0Hz), 5.79(2H, s), 6.72(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(1H, d, J=8.7Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.5, 8.7Hz), 7.44(1H, d, J=2.5Hz), 7.71(2H, d, J=8.7Hz), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.7Hz), 8.39(1H, s)

実施例 155

1-(2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-3-シクロプロビルウレア

エニル]—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)－3-シクロプロビルウレア

1—{2-クロロ-4—[6—[4—(2—(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]—7—(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)－7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}－3-シクロプロビルウレア 2.8 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 1.1 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

製造例 155-1

1—{2-クロロ-4—[6—[4—(3—(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]—7—(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)－7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}－3-シクロプロビルウレア

製造例 153-7 で合成した 1—{2-クロロ-4—[6—(4-ヒドロキシフェニル)－7—(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)－7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]－2-フェニル}－3-シクロプロビルウレア 9.6 mg から 1—(3-クロロプロビル)ピロリジン 1.46 mg、炭酸カリウム 1.50 mg、ヨウ化カリウム 1.5 mg を用い製造例 153-8 と同様の方法により表題化合物 2.8 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-_d₆) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.0Hz), 1.63-1.73(4H, m), 1.88-1.96(2H, m), 2.40-2.62(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.1Hz), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 5.60(2H, s), 6.72(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.16(1H, d, J=2.6Hz), 7.21(1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.6Hz), 7.71(2H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.9Hz), 8.40(1H, s)

実施例 156

1—{2-クロロ-4—[6—[4—((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}－3-シクロプロビルウレア

1—{2-クロロ-4—[6—[4—((2S)-2-ヒドロキシ-3-ジエ

チルアミノプロボキシ) フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル) —7 H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロビルウレア 2.2 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 1.1 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 565(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 0.40-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.96(6H, t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H, m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H, m), 6.93(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J= 2.2, 8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s), 12.60(1H, brs)

製造例 156-1

1—{2—クロロ—4—[6—[4—((2S)—2—ヒドロキシ—3—ジエチルアミノプロボキシ) フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル) —7 H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル}—3—シクロプロビルウレア

製造例 153-7 で合成した 1—{2—クロロ—4—[6—(4—ヒドロキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ]—2—フェニル}—3—シクロプロビルウレア 7.5 mg をジメチルホルムアミド 1 mL に溶かし p—トルエンスルホン酸 (2S)—(+)—グリシジルエステル 9.1 mg (3 当量)、炭酸カリウム 9.2 mg (5 当量) を加え、75°C で 8 時間攪拌した。その後室温に戻して、反応系を桐山濾過して、濾液にジエチルアミン 0.1 mL を加え、70°C で 8 時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル—トラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル) に付し、表題化合物 2.4 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 695(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.86(2H, t, J=8.3Hz), 0.97(6H, t, J=7.0Hz), 2.38-2.60(7H, m), 3.61(2H, t, J=8.3Hz), 3.83-4.11(3H, m), 4.82(1H, brs), 5.59(2H, s), 6.73(1H, s), 7.08(2H,

d, J=8.5Hz), 7.18(1H, d, J=2.7Hz), 7.21(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s,)

実施例 157

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロボキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロビルウレア

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロボキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロビルウレア 2.2 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 1.1 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):565(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 0.40-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.96(6H, t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H, m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H, m), 6.93(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s) 12.60(1H, brs)

製造例 157-1

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロボキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロビルウレア

製造例 153-9 と同様の方法により、1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フェニル} - 3 - シクロプロビルウレア 1.27 mg から p - トルエンスルホン酸 (2R) - (-) - グリシジルエステル 1.54 mg、炭酸カリウム 1.55 mg、ジエチルアミン 0.

1.5 mlを用いて表題化合物6.2 mgを得た。

MS Spectrum(ESI):695(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.86(2H, t, J=8.3Hz), 0.97(6H, t, J=7.0Hz) 2.38 -2.60(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.3Hz), 3.83 -4.11(3H, m), 4.82(1H, brs), 5.60(2H, s), 6.73(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.7Hz), 7.20(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s)

実施例15.8

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジンノプロポキシ) フェニル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア 3.0 mg から実施例15.3と同様の方法で表題化合物1.4 mgを得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.62 -1.74(4H, m), 2.40-2.70(7H, m, covered by DMSO peak), 3.88 -4.10(3H, m), 4.92(1H, brs) 6.94(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.4, 8.6Hz), 7.44(1H, d, J=2.4Hz), 7.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s,), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s) 12.60(1H, brs)

製造例15.8 - 1

1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - (2S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア

製造例15.3 - 9と同様の方法により、1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - (4 -

ヒドロキシフェニル) -7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル} -3-シクロプロピルウレア 8.1mg から p-トルエンスルホン酸 (2S) - (+) -グリシジルエステル 9.8mg、炭酸カリウム 9.9mg ピロリジン 0.1ml を用いて表題化合物 3.0mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 693(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 1.62-1.72(4H, m), 2.40-2.68(7H, m, covered by DMSO peak), 3.62(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.10(3H, m), 4.92(1H, brs), 5.60(2H, s,), 6.72(1H, s,), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.21(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s)

実施例 159

1-(2-クロロ-4-{6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-プロポキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア

1-{2-クロロ-4-[6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-プロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル} -3-シクロプロピルウレア 7.0mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 2.4mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 563(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 0.40-0.47(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.73-1.87(4H, m), 2.49-2.60(7H, m, covered by DMSO peak), 3.94-4.19(3H, m), 4.92(1H, brs) 6.94(1H, d, J=1.2Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.15-7.22(2H, m), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.6Hz), 8.29(1H, s) 12.61(1H, brs)

製造例 159-1

1-{2-クロロ-4-[6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリ

ジノプロボキシ)フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4—イルオキシ]フェニル]—3—シクロプロビルウレア

製造例153-9と同様の方法により、1—{2—クロロ-4—[6—(4—ヒドロキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4—イルオキシ]フェニル]—3—シクロプロビルウレア128mgからp—トルエンスルホン酸(2R)—(-)—グリシジルエステル155mg、炭酸カリウム156mgピロリジン0.13mLを用いて表題化合物72mgを得た。

MS Spectrum(ESI):693(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 1.62-1.72(4H, m), 2.40-2.68(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.10(3H, m), 4.92(1H, brs,), 5.60(2H, s,), 6.72(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=2.4Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 7.45(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.40(1H, s)

実施例160

1—{2—クロロ-4—[6—[4—(2—ジエチルアミノプロボキシ)フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4—イルオキシ]フェニル]—3—シクロプロビルウレア

1—{2—クロロ-4—[6—[4—(2—ジエチルアミノプロボキシ)フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4—イルオキシ]フェニル]—3—シクロプロビルウレア17mgから実施例153と同様の方法で表題化合物2mgを得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1),

製造例160-1

4—[4—(4—アミノ-3—クロロフェノキシ)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6—イル]フェノール

製造例 153-5 により合成した 4-[6-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-クロロフェニルアミン 255 mg をエタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 100 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して濾液を減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 105 mg を得た。

1H-NMR Spectrum: (DMSO-d6) -0.09(9H, s), 0.83(2H, t, J=7.8Hz), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.33(2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 8.35(1H, s), 9.84(1H, brs)

製造例 160-2

2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニルアミン

製造例 160-1 で合成した 4-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール 47 mg をジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし (3-クロロプロビル)ジエチルアミン塩酸塩 56 mg (3.1 当量)、炭酸カリウム 94 mg (7 当量) を加え、80°Cで 24 時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5:1 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 49 mg を得た。

Ms Spectrum(ESI): 596(M+1),

製造例 160-3

1-[2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-3-シクロプロピルウレア

製造例 160-2 により合成した 2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチ

ルアミノプロボキシ) フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル) —7H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニルアミンをジメチルスルホキシド0.6mlに溶かし、シクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル23mgを加え、80°Cで1.5時間攪拌した。さらにシクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル75mgを加え100°Cで5時間攪拌した後、再び同試薬を70mg加え、終夜攪拌した。室温に戻して水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン5:1混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン—酢酸エチル)に付し、表題化合物18mgを得た。

MS Spectrum(ESI): 679(M+1),

実施例 16.1

1—(4—フルオロフェニル) —3—[4—(6—フェニル—7H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジン—4—イルスルファニル) チアゾール—5—イルウレア
 4—(5—ニトロチアゾール—2—イルスルファニル) —6—フェニル—7H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジンに鉄粉323mg, エタノール12ml、水2.4mlを加え80°Cにて10分間攪拌し室温に戻した後、炭酸カリウム7.5mlを加え、セライト滤過し、滤液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を饱和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓滤過、濃縮乾固して310mgの固体を得た。この固体をテトラヒドロフラン10ml、トルエン10ml、アセトニトリル10mlにリフラックス下で溶解し、4—フルオロフェニルイソシアネート0.1mlを加えて、2時間攪拌した。室温に戻して反応系を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して表題化合物33mgを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 6.71(1H, s), 7.12(2H, m), 7.36—7.52(5H, m), 7.62(1H, s), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.55(1H, s), 9.12(1H, s), 10.24(1H, s), 12.82(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 16.1—1

6—フェニル—7H—ピロロ[2, 3-d] ピリミジン—4—チオール

WO97/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-オール 2.45 g に 5 硫化リン 6.19 g、炭酸水素ナトリウム 6.24 g、ジグリム 2.5 ml を加え、80°C にて 1 時間攪拌した後、さらに 5-硫化リン 3 g、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え 1 時間攪拌した。その後再び、5 硫化リン 3 g、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え 1 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え 10 分間攪拌し、析出した結晶を濾取して水で洗い、乾燥して表題化合物 2.5 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.05 (1H, d, J=2.1Hz), 7.32 (1H, t, J=7.9Hz), 7.43 (2H, t, J=7.9Hz), 7.88 (2H, d, J=7.9Hz), 8.05 (1H, s), 12.68 (1H, brs), 13.36 (1H, brs)

製造例 16.1-2

4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)-6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン

6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-チオールに 2-ブロモ-5-ニトロチアゾール 1.06 g、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え室温にて 3 時間攪拌した後、ピリジン 0.45 ml を加え終夜攪拌した。水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1.20 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.26 (1H, J=2.4Hz), 7.36-7.54 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=7.8Hz), 8.90 (1H, s,), 8.94 (1H, s,), 13.11 (1H, brs),

実施例 16.2

1-[5-(6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-イルスルファニル)-3-チアゾール-2-イルウレア

5-(6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-イルスルファニル)-2-チオフィニルアミン 354 mg に 2-チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 265 mg、ジメチルスルホキシド 1.0 ml を加え、80°C にて 2 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて分液抽出し有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して得られた固体をエーテルにて洗浄し表題化合物 170 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.55 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=4.2Hz), 7.05 (1H, d,

J=1.9Hz), 7.26(1H, d, J=4.2Hz), 7.28 -7.50(4H, m), 7.82 -7.90(3H, m), 8.49(1H, s), 10.42(1H, brs), 12.54(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 162-1

4-(5-ニトロ-2-チオフィニルスルファニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

製造例 161-1 により合成した 6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-チオールに 2-ブロモ-5-ニトロチオフェン 1.05 g に炭酸カリウム 0.95 g、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え室温にて終夜攪拌した後水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1.30 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.08(1H, s), 7.40 (1H, t, J=8.0Hz), 7.48 (2H, t, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=4.1Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0Hz), 8.16 (1H, d, J=4.1Hz), 8.70(1H, s), 12.68(1H, brs)

製造例 162-2

5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルスルファンニル)-チオフェン-2-イルアミン

製造例 162-1 により合成した 4-(5-ニトロ-2-チオフィニルスルファンニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに鉄粉 5.43 mg, 塩化アンモニウム 1.06 g, ヒメチルホルムアミド 1.0 ml, エタノール 2.0 ml、水 5 ml を加え 90°C にて 2 時間攪拌しテトラヒドロフラン 3.0 ml を加え、室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して 4.35 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):325(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.98 (1H, d, J=4.2Hz), 6.24(2H, s), 6.27 (1H, d, J=2.0Hz), 7.00 (1H, d, J=4.2Hz), 7.30 -7.50(3H, m), 7.80 (2H, d, J=7.6Hz), 8.46(1H, s), 12.63(1H, brs)

実施例 163

4- { 4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フエノキシ) - 7 H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 6 -カルボン酸エチルエステル

4- (4-アミノフェノキシ) - 7 H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 6 -カルボン酸エチルエステル 90 mg をトルエン 3 ml 、アセトニトリル 1 ml に 110 °C で溶解させ、 4-フルオロフェニルイソシアネート 16.6 μ l を加え 1 時間リフラックス下に攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 110 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.31(3H, t, J=7.9 Hz), 4.32(2H, q, J=7.9 Hz), 7.07-7.54(9H, m), 8.42(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 13.03(1H, brs)

中間体は以下の様に合成した。

製造例 163-1

4- (4-ニトロフェノキシ) - 7 H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 6 -カルボン酸エチルエステル

W09702266(A1) に記載の 4-クロロエトキシカルボニル - 7 H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 577 mg に 4-ニトロフェノール 390 mg 、炭酸カリウム 703 mg 、ジメチルホルムアミド 8.7 ml を加え 120 °C にて 14 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェール 40 mg を加え 1.5 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して得られた固体をエーテルで洗浄して表題化合物 520 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.33 (3H, t, J=7.9 Hz), 4.35(2H, q, J=7.9 Hz), 7.28(1H, s), 7.56-7.64(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 8.46(1H, s), 13.21(1H, brs)

製造例 163-2

4- (4-アミノフェノキシ) - 7 H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 6 -カルボン酸エチルエステル

4- (4-ニトロフェノキシ) - 7 H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 6 -カルボン酸エチルエステルに、鉄粉 110 mg 、塩化アンモニウム 220 mg 、エタノール 10 ml 、水 2 ml を加え 80-85 °C にて 2.5 時間攪拌した。室温

に戻した後テトラヒドロフラン 2.0 ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 1.00 ml、水 5.0 ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 9.0 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.31(3H, t, J=7.9 Hz), 4.31(2H, q, J=7.9 Hz), 5.10(2H, s), 6.56-6.62(2H, m), 6.86-9.92(3H, m), 8.40(1H, s), 12.98(1H, brs)

実施例 16.4

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7H-ビロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸

実施例 16.3 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7H-ビロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 7.5 mg にエタノール 7 ml、水 7 ml、水酸化リチウム 1 水和物 3.1 mg を加えて 40-45°C で 24 時間攪拌した後、2 N-HCl にて中和、濃縮乾固して 4.0 mg の表題化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.83(1H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.19(2H, m), 7.44-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.0Hz), 8.39(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 12.88(1H, br s)

実施例 16.5

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7H-ビロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (3-ジエチルアミノプロピル) アミド

実施例 16.4 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7H-ビロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 1.2 mg にジメチルホルムアミド 1 ml、トリエチルアミン 4.7 μl、ジフェニルホスホリルアジド 1.8, 5 μl, 1-メチルビペラジン 8, 2 μl を加え、室温で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) に付し、表題化合物 2.7 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.18(3H, s), 2.28-2.48(4H, m), 3.58-3.70(4H, m),

6.56(1H, s), 7.06-7.56(8H, m), 8.36(1H, d, J=1.7 Hz), 8.78(1H, s), 8.84(1H, s), 12.67(1H, brs)

実施例 16 6

4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (3 - ジエチルアミノプロピル) アミド

製造例 16 4 で合成した 4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 1.2 mg にジメチルホルムアミド 0.8 mL、トリエチルアミン 2.1 μ L、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 9.5 μ L、4 - (3 - アミノプロピル) モルホリン 6.5 μ L を加え、室温で 2 日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチル - トライドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 9 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 534(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.62-1.74(2H, m), 2.20-2.42(6H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.46-3.62(4H, m), 7.06-7.56(9H, m), 8.34(1H, s), 8.84-8.90(2H, m), 12.68(1H, brs)

実施例 16 7

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - ヒドロキシメチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア

実施例 16 3 で合成した 4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル 5.5 mg にトライドロフラン 9 mL を加え、攪拌下、室温でリチウムアルミニウムヒドリド 2.5 mg を加えて 2 日間攪拌した。その後水を加え、酢酸エチル - トライドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層をセライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 3.5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 394(M+1), 416(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.55(2H, d, J=6.7 Hz), 5.32(1H, t, J=6.7

Hz), 6.84(1H, s), 7.06-7.55(8H, m), 8.22(1H, s), 8.74(1H, s), 8.76(1H, s), 12.11(1H, brs)

実施例 16.8

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ヒドロキシメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア 18 mg にクロロホルム 3 ml、二酸化マンガン 50 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトライドロフラン、酢酸エチルを加え、セライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 16 mg を得る。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.82(1H, s), 7.03-7.60(8H, m), 8.46(1H, s), 8.71(1H, s), 8.75(1H, s), 9.86(1H, s), 13.08(1H, brs)

実施例 16.9

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 16.8 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトラヒドロフラン 0.5 ml、モルホリン 10 μl、トリアセトキシボロヒドリド 26 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトライドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI): 463(M+1)

実施例 17.0

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-[6-(4-メチル-1-ビペラジルメチル)-1-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]ウレア

実施例 16.8 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトライドロフラン 0.4 ml、1-メチルビペラジン 11 μl、トリ

アセトキシボロヒドリド 2.3 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトライドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI): 476(M+1)

実施例 1.7.1

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 4.0 mg をトルエン 4.5 ml、アセトニトリル 4.5 ml に 110°C で溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート(16.6 μ)を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 3.7 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 440(M+1), 462(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-_d₆) 7.02(1H, s), 7.06-7.52 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 8.77 (1H, s), 8.79(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1.7.1-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

WO97/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 1.13 mg に 4-ニトロフェノール 1.23 mg、炭酸カリウム 1.36 mg、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え 130°C-135°C にて 1.5 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェール 6.0 mg、炭酸カリウム 7.5 mg を加え 6 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 1.12 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-_d₆) 7.13(1H, s), 7.37 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.47 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74-8.00(2H, m), 8.30-8.38 (3H, m), 12.82(1H, brs)

製造例 171-24-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 110mg に、鉄粉 110mg, 塩化アンモニウム 220mg, エタノール 10ml、水 2ml を加え 80-85°C にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後 テトラヒドロフラン 20ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100ml、水 50ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 90mg を得た。

MS spectrum(ESI) m/z 303(M + 1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.04(2H,brs) 6.57-6.61(2H, m), 6.84-6.90(3H, m), 7.34 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.45 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.87 (2H, t, J=7.7 Hz), 8.26(1H,s) 12.61(1H,brs)

実施例 1721-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で、4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 36mg に 3-フルオロフェニルイソシアネート(14μ)を反応させて、表題化合物 24mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 440(M+1), 462(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.02(1H, s,), 7.08-7.54 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s,), 8.88(1H, s,), 9.00(1H, s,), 12.68(1H,brs)

実施例 1731-シグロプロビル-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 40mg に シクロプロビルカルバミン酸フェニルエステル 30mg と、ジメチルスルホキシド 0.5ml を加え、80°C で 4 時間攪拌した。

室温にした後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 6 mgを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 0.30-0.40(2H, m), 0.55-0.65(2H, m), 2.43-2.57(1H, m, covered by DMSO peak), 6.20(1H, brs), 6.60(2H, d, J=8.90 Hz), 6.83(1H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz), 8.26(1H, d, J=0.4 Hz), 8.92(1H, brs,), 12.60(1H, brs)

実施例 174

1-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 520 mg に 2-チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 492 mg を加え、80°Cで4時間攪拌した。析出した結晶を濾取して酢酸エチル、テトラヒドロフランにて洗浄し、表題化合物 275 mgを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 7.03(1H, d, J=2.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.0Hz), 7.18-7.50(7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.74 (2H, d, J=8.0Hz), 8.29(1H, s,), 9.10(1H, s,), 12.69(1H, brs)

実施例 175

1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 36 mg より表題化合物 26 mgを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 7.05-7.18 (4H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, t, J=10.4Hz), 8.32(1H, s), 8.55(1H, d, J=1.9Hz), 9.09(1H, s), 12.73(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 175-1

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

WO97/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン 360 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 328 mg, 2, 6-ールチジン 0.22 ml, N-メチルビロリジン 0.9 ml を加え 130°C にて終夜攪拌した後、室温にして水を加え、析出した固体を濾取出して水、ジエチルエーテルにて洗浄して、集めた固体を乾燥して表題化合物 112 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 7.14(1H, s), 7.34-7.44 (2H, m), 7.48 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.5 Hz, 11.8 Hz), 7.89(2H, d, J=7.8 Hz), 8.28(1H, t, J=8.5 Hz), 8.40(1H, d, J=1.3 Hz), 12.87(1H, brs)

製造例 175-2

4-(6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

製造例 171-2 と同様の方法で、上記中間体合成法により合成した 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン 125 mg から表題化合物 118 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 5.10(2H, s), 6.78-7.04 (4H, m), 7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47(2H, t, J=7.9 Hz), 7.92(2H, d, J=7.9 Hz), 8.38(1H, s), 12.67(1H, brs)

実施例 176

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 33 mg より表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 6.78(1H, dt, J=3.3, 9.5Hz), 7.06-7.52 (8H, m), 7.97 (2H, t, J=8.2Hz), 8.11(1H, t, J=9.5Hz), 8.42(1H, s), 8.62(1H, s), 8.62(1H, s), 9.28(1H, s), 12.73(1H, brs)

実施例 177

1-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 4.2 mg より表題化合物 2.7 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.06-7.16 (3H, m), 7.12-7.44 (3H, m), 7.47 (2H, t, J=8.1Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1Hz), 8.12 (1H, t, J=9.1Hz), 8.32 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.73 (1H, brs)

実施例 178

5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド 3.0 mg をトリフルオロ酢酸 1 mL、チオアニソール 0.1 mL に溶かし、50-55°Cで攪拌した。その後室温に戻して、飽和重曹水を加え、アルカリ性にして、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して、残渣にテトラヒドロフラン 1 mL と 2 標定水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え、5 分間室温で攪拌した。その後、1 標定塩酸で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 468(M+55) ; (M+Na+MeOH)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.18 (3H, t, J=6.7Hz), 3.20-3.50 (2H, m, covered by H2O peak), 6.67 (1H, d, J=3.5Hz), 6.78 (1H, s,), 6.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=2.2Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.3Hz), 8.16-8.22 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz), 9.80 (1H, brs,), 12.45 (1H, brs),

実施例 179

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニル

エトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - インドール-1-カルボン酸エチルアミド 22 mg をテトラヒドロフラン 1.5 mL に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン 1 M 溶液を加え、2 時間リフラックスした。室温に戻して水を加え、析出した結晶を濾取してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 2 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-_d₆) 5.17(2H, s), 6.40-6.43(1H, m), 6.80(1H, s,), 6.93(1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.30 -7.50(8H, m), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(1H, s), 11.19(1H, brs), 12.51(1H, brs),

中間体は以下のように合成した。

製造例 179-1

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (1 H - 5 - インドリルオキシ) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 190 mg にジメチルホルムアミド 1.9 mL, 5 - ヒドロキシインドール 108 mg, 炭酸カリウム 112 mg、を加え、135 - 140°C で 4 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 90 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 563(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-_d₆) -0.09(9H, s), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 3.62(2H, t, J=8.4Hz) 5.19(2H, s), 5.59(2H, s), 6.42 -6.46(1H, m), 6.65(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 6.97(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.32 -7.50(8H, m), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 8.37(1H, d, J=1.7Hz), 11.21(1H, brs) .

製造例 179-2

5 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] イ

ンドールー 1-カルボン酸エチルアミド

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(81mg)をジメチルホルムアミド1mlに溶かし、水素化ナトリウム(60%ディスバージョン)7mgを加え、5分間室温で攪拌した後、エチルカルバミン酸フェニルエステル31mgを加え、さらに2時間攪拌した。その後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物62mgを得た。

MS Spectrum(ESI): 634(M+1), 688(M+55) ; (M+Na+MeOH)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-*d*₆)-0.09(9H, s,), 0.87(3H, t, J=8.5Hz), 1.20(2H, t, J=6.7Hz), 3.10-3.70(4H, m, covered by H₂O peak), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.67(1H, s,), 6.70(1H, d, J=3.8Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.30-7.52(6H, m), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, d, J=3.8 Hz), 8.23(1H, t, J=5.9Hz), 8.29(1H, d, J=9.0Hz), 8.38(1H, s)

実施例 180

N-[4-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 25mg、ヨードメタン13mg、炭酸カリウム26mg、ジメチルホルムアミド5mlを70°Cで20分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し目的物3mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.13-1.19 (2H, m), 1.28-1.35 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.43 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.95-7.04 (4H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 8.19 (1H, d, J= 5.6Hz).

実施例 181

N - [4 - (2 - プチルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - プチルアミノピリジン 54mg、p - フルオロフェニルイソシアネート 34.5mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温下 2.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチル - ヘキサンより固体化し、目的物 15mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.30 (2H, tq, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 1.44 (2H, tt, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 3.16 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.80 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.09 (1H, ddd, J = 5.0Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 6.45 (1H, dd, J = 5.0Hz, 5.0Hz), 7.03 - 7.18 (4H, m), 7.43 - 7.55 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J = 5.0Hz, 2.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 18 1 - 1

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - プチルアミノピリジン

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - プチルアミノピリジン 80mg をテトラヒドロフラン 8ml に溶解し、室温攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 67mg を加え、70°Cで 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し目的物 54mg を褐色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.40 (2H, tq, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 1.56 (2H, tt, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 3.14 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.82 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.14 (1H, dd, J = 6.0Hz, 2.0Hz), 6.66 - 6.74 (2H, m), 6.86 - 6.94 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 6.0Hz).

実施例 18 2

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - [4 - [(7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]フェニル}ウレア
 4-[(7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン 43mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 28mg、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 2ml を室温下 30 分攪拌した。水を室温下で結晶が析出するまで滴下し、結晶を濾取し目的物 48mg を白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.50 (2H, t, J= 8.0Hz), 2.91 (2H, t, J= 8.0Hz), 6.24 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.03 - 7.35 (4H, m), 7.40 - 7.55 (4H, m), 7.94 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s), 10.48 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 18.2-1

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン

公知化合物である tert-ブチル N-(4-クロロ-2-ピリジル)カルバメート 10g、N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン 16.6ml、テトラヒドロフラン 200ml の溶液を-75°Cに冷却し、攪拌下に n-ブチルリチウム (2.6M solution in hexane) 42ml を 30 分間で滴下した。1 時間-75°Cで攪拌した後、ヨウ素 28g をテトラヒドロフラン 28ml に溶解した溶液を 30 分間で滴下した。滴下終了後さらに 30 分-75°Cで攪拌した後室温に戻し、重硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに 48% HBr 水 を加え 100°Cで 5 分攪拌した。反応溶液に氷水及び 5N 水酸化ナトリウム水を加えて析出してくる固体を濾取した。淡黄色固体 7.4g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.50 (2H, bs), 6.72 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.82 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 18.2-2

3-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン 1.0g、p-ニトロフェノール

1.1g、ジイソプロピルエチルアミン 1.0ml、N-メチル-2-ピロリドン 2ml を 170°Cで 17 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチル、ヘキサンを加え固体化した。淡黄色結晶 540mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.22 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.37 (2H, brs), 7.19 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.87 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.26 (2H, d, J= 9.2Hz).

製造例 182-3

エチル (E)-3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート

3-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン 500mg、エチルアクリレート 0.3ml、パラヂウム (II) アセテート 30mg、トリブチルアミン 0.66ml、ジメチルホルムアルデヒド 5ml を 130°C で 20 分攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 330mg を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (3H, t, J= 7.2Hz), 4.25 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.01 (2H, s), 6.18 (1H, d, J= 6.0Hz), 6.57 (1H, d, J= 16Hz), 7.12 -7.19 (2H, m), 7.73 (1H, d, J= 16Hz), 7.99 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.24 -8.32 (2H, m).

製造例 182-4

4-[(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン

エチル (E)-3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート 330mg、パラジウム炭素(10%, 含水)100mg、メタノール 5ml、テトラヒドロフラン 5ml を 1 気圧の水素気流下一晩攪拌した。パラジウ

ム炭素を濾去し、濾液を減圧留去したのち残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=5:1)にて精製し目的物43mgを白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.49 (2H, t, J= 8.0Hz), 2.89 (2H, t, J= 8.0Hz), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, dd J= 6.0Hz, 2.0 Hz), 6.58 (2H, dd, J= 8.4Hz, 2.0Hz), 6.79 (2H, dd, J= 8.4Hz, 2.0Hz), 7.89 (1H, dd, J= 6.0Hz, 2.0Hz) , 10.38(1H, s).

実施例18.3

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - { 4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} ウレア

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - { 4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] アニリン 30mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.016ml、ジメチルホルムアミド 6ml を 70°Cで原料が消失するまで攪拌した。反応溶液を室温にした後、水を滴下し析出した固体を濾取した。淡褐色固体 22mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.35 (1H, d, 5.6Hz), 6.54 (1H, d, J= 10Hz), 7.05 -7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.14 (1H, d, J= 10Hz), 8.29 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.13 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例18.3-1

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン

エチル(E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 350mg、2' - アセトナフトン 50mg、メタノール 80ml を攪拌下に4時間光照射し、析出した固体を濾取した。淡黄色固体 156mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.57 (1H, d, J=9.6Hz), 6.70 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.46 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J= 9.6Hz), 8.33 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.42 (1H, d, J= 5.6Hz), 12.31(1H, s).

製造例18.3-2

4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキ

シ】アニリン

4-(4-ニトロフェノキシ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン 156mg、鉄粉 300mg、塩化アンモニウム 600mg、ジメチルホルムアミド 2ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100°C にて 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 4 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 30mg を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.19 (2H, brs), 6.29 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.51 (1H, d, J= 9.6Hz), 6.30 (2H, d, J= 8.0Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.12 (1H, d, J= 9.6Hz), 8.25 (1H, d, J= 5.6Hz), 12.10 (1H, s).

実施例 1 8 4

エチル(E)-3-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ]フェノキシ)-3-ビリジル]-2-プロペノエート

エチル(E)-3-[2-アミノ-4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ]フェノキシ)-3-ビリジル]-2-プロペノエート 200mg、シクロプロパンカルボニルクロリド 58mg、トリエチルアミン 0.1ml、テトラヒドロフラン 4ml、ジメチルホルムアミド 1ml を室温下 20 分攪拌した。水少量を滴下し析出した固体を濾取した。微黄色固体 130mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.74 (4H, m), 1.21 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.88 -1.95 (1H, m), 4.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 6.53 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.90 (1H, d, J= 16Hz), 7.07-7.19 (4H, m), 7.40-7.48 (3H, m), 7.55 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.21 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.61 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 8 4-1

エチル(E)-3-[2-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)-3-ビリジル]-2-プロペノエート

エチル(E)-3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ビリジル]-2-プロペノエート 350mg、鉄粉 700mg、塩化アンモニウム 1.4g、ジメチ

ルホルムアミド 7ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100°Cで 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (3H, t, J= 7.2Hz), 3.68 (2H, b rs), 4.26 (2H, q, J= 7.2Hz), 4.87 (2H, bs), 6.02 (1H, d, J= 6.0Hz), 6.68 (1H, d, J= 16Hz), 6.70 (2H, d, J= 8.8Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.82 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.85 (1H, d, J= 16Hz).

製造例 184-2

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - [[(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ] フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 230mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.11ml、テトラヒドロフラン 6ml を室温で 30 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(酢酸エチル)を行った。溶媒を減圧留去し白色固体 200mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J= 7.2Hz), 4.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.83 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.41 (2H, b rs), 6.62 (1H, d, J= 16Hz), 7.04 - 7.14 (4H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.72 (1H, d, J= 16Hz), 7.79 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.69 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 185

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア

4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン 90mg を酢酸エチルに室温下溶解し、バラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.05ml を滴下した。析出していく白色結晶を濾取し目的物 65mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.21 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.38 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.08-7.18 (4H, m), 7.34 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.43-7.56 (4H, m), 8.06 (1H, d,

$J = 5.6\text{Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.76 (1H, s), 11.72 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 185-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ヨード-2-ピリジンアミン 1.5g、(トリメチルシリル)アセチレン 1.5ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 480mg、ヨウ化第一銅 80 mg、ジメチルホルムアミド 3ml、トリエチルアミン 3ml を 100°Cで 35 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ、微褐色粉末の目的物 560mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 0.30 (9H, s), 6.60 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.67 (2H, b rs), 7.47 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.52 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$).

製造例 185-2

4-(4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン 560mg、ヨウ化第一銅 680mg、ジメチルホルムアミド 5ml を環流下 25 分攪拌した。不溶物を濾去した後、反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=2:1ついで1:1)を行った。溶媒を減圧留去し淡黄色固体 84mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 6.14 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.27 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 11.92 (1H, b rs).

製造例 185-3

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)アニリン

4-(4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 84mg、鉄粉 160mg、塩化アンモニウム 320ml、ジメチルホルムアミド 4ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100°Cで 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を褐色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.41 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.42 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.74 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.00 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=3.6Hz), 8.11 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.00 (1H, brs).

実施例 18.6N-1-シクロプロピルカルボニル-N-1-[3-(1-エチニル)-4-(4-[[4-フルオロアニリノ]カルボニル]アミノ]フェノキシ]-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N-(4-[[2-アミノ-3-(1-エチニル)-4-ピリジル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液に室温攪拌下でシクロプロパンカルボニルクロリド 57mg を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(酢酸エチル)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さにメタノールと水を加え固体化させ、白色粉末の目的物 15mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97-1.03 (8H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 4.75 (1H, s), 6.74 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.08-7.20 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.56 (2H, d, J= 8.8Hz), 8.35 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 18.6-13-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)

－ 1－エチニル]－2－ピリジンアミン 560mg、テトラブチルアンモニウムフルオライド(1.0M solution in tetrahydrofuran) 1ml、テトラヒドロフラン 2ml を室温で 10 分攪拌した。塩化アンモニウム水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで十分洗い、酢酸エチルを減圧留去し目的物 400mg を褐色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.52 (1H, s), 6.23 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.46 (2H, b rs), 7.24 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.94 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (2H, d, J= 7.2Hz).

製造例 186-2

4－(4－アミノフェノキシ)－3－(1－エチニル)－2－ピリジンアミン

3－(1－エチニル)－4－(4－ニトロフェノキシ)－2－ピリジンアミン 400mg、鉄粉 800mg、塩化アンモニウム 1.6g、ジメチルホルムアミド 3ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100°Cで 30 分攪拌した。セライト濾過し濾液に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 260mg を褐色固体として得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 3.63 (1H, s), 3.64 (2H, b rs), 5.12 (2H, b rs), 5.95 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.69 (2H, dd, J= 6.4Hz, 2.0Hz), 6.91 (2H, dd, J= 6.4Hz, 2.0Hz), 7.81 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 186-3

N－{[2－アミノ－3－(1－エチニル)－4－ピリジル]オキシ}フェニル)－N'－(4－フルオロフェニル)ウレア

4－(4－アミノフェノキシ)－3－(1－エチニル)－2－ピリジンアミン 260mg、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.13ml、テトラヒドロフラン 5ml を室温下 20 時間攪拌した。反応溶液に水を加えテトラヒドロフランを留去し、ついで少量の酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した。淡褐色固体 200mg を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.53 (1H, s), 5.80 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.22 (2H, b rs), 7.00-7.15 (4H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.76 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s).

実施例 187

N-1-シクロプロピル-5-[[2-[[4-(4-ヒドロキシビペリジノ)ブタノイル]アミノ]-4-ピリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[[2-[[4-(4-ヒドロキシビペリジノ)ブタノイル]アミノ]-4-ピリジル]オキシ]インドール 260mg、水素化ナトリウム (60% in oil) 53mg、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液に室温攪拌下でフェニル N-シクロプロピルカルバメート 120mg を加えた。10分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 30:1) で精製を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチルに溶解し 1N 水酸化ナトリウム水で 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して目的物 20mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.24-1.34 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 3.6Hz), 6.62 (1H, dd, J = 5.6Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.40 (1H, s)。

実施例 188

N-1-(2-フルオロエチル)-5-[[2-[[4-(4-ヒドロキシビペリジノ)ブタノイル]アミノ]-4-ピリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例 188 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.88 (2H, t, J = 10.4Hz), 2.17 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.56-2.55 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55 (1H, q, J = 4.8Hz), 3.61 (1H, q, J = 4.8Hz), 4.48

(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.52 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.44 -8.49 (1H, m), 10.41 (1H, s).

実施例 18 9

N 1 - フェニル - 5 - [(2 - {[4 - (4 - ヒドロキシビペリジノ) プタノイル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

フェニルイソシアネートを用いて実施例 18 7 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.56 -2.66 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.10 -7.16 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 -7.67 (3H, m), 8.10-8.15 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s).

実施例 19 0

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - {[2 - (4 - ヒドロキシビペリジノ) アセチル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - [(2 - {[2 - (4 - ヒドロキシビペリジノ) アセチル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] インドールを用いて実施例 18 8 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.75 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27 -8.82 (2H, m), 9.85 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 19 0 - 1

5 - [(2 - {[2 - (4 - ヒドロキシビペリジノ) アセチル] アミノ} - 4 - ピ

リジル) オキシ] インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液中に室温攪拌下にプロモアセチルクロリド 2.14g を加えた。30 分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、緑褐色油状物 900mg を得た。得られた油状物 900mg を 4-ヒドロキシビペリジン 640mg、炭酸カリウム 1.2g、ジメチルホルムアミド 20ml とともに 70°C で 35 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 3 回、食塩水で 1 回洗浄し次いでシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い出し、溶媒を減圧留去し目的物 530mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.47 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.21 (2H, t, J= 10.00Hz), 2.64-2.74 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.40 -3.50 (1H, m), 4.57 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 9.81 (1H, s), 11.25 (1H, s).

実施例 19.1N 1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-[(2-(4-ヒドロキシビペリジノ)アセチル]アミノ)-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-[(2-(4-ヒドロキシビペリジノ)アセチル]アミノ)-4-ビリジル)オキシ]インドールフェニル と N-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例 18.7 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.21 (2H, t, J= 10.0Hz), 2.65-2.72 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.50 (1H, m), 3.55 (1H, q, J= 4.8Hz), 3.62 (1H, q, J= 4.8Hz), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.56 (1H, d, J= 4.4Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.06 (1H, d, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.40 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60

(1H, d, $J= 2.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J= 3.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J= 5.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J= 8.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, t, $J= 4.8\text{Hz}$), 9.85 (1H, s),

実施例 19.2

N 1-シクロプロピル-5-[(2-[[3-(4-ヒドロキシビペリジノ)プロピオニル]アミノ]-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-[[3-(4-ヒドロキシビペリジノ)プロピオニル]アミノ]-4-ビリジル)オキシ]インドールを用いて実施例 18.7 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 0.58-0.64 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.29-1.91 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.51 (1H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J= 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J= 2.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J= 2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J= 3.6\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J= 5.6\text{Hz}$), 8.25-8.30 (2H, m), 10.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 19.2-1

5-[(2-[[3-(4-ヒドロキシビペリジノ)プロピオニル]アミノ]-4-ビリジル)オキシ]インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 80ml の溶液中に氷冷攪拌下に 3-プロモプロピオニルクロリド 1.4ml を加えた。10 分攪拌した後室温で 10 分攪拌し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、微黄色油状物 1.7g を得た。得られた油状物のうち 900mg を 4-ヒドロキシビペリジン 470mg、炭酸カリウム 880mg、ジメチルホルムアミド 10ml とともに 70°C で 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充

填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：3）で精製を行った。溶媒を減圧留去して目的物 170mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.29-1.42 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.00 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.37-2.55 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.52 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.74 (1H, s), 11.22 (1H, s).

実施例 19 3

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - [(4 - ビペリジルカルボニル) アミノ] - 4 - ビリジル] オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - [(1 - tert - プチルオキシカルボニル - 4 - ビペリジル) カルボニル] アミノ] - 4 - ビリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 160mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 10 分攪拌した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を 1 回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末 86mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.73 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.55 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.62 (1H, q, J= 5.2Hz), 4.52 (1H, t, J= 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J= 5.2Hz), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.96 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.49 (1H, t, J= 5.2Hz), 10.59 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 19 3 - 1

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - [(1 - tert - プチルオキシカルボニル - 4 - ビペリジル) カルボニル] アミノ] - 4 - ビリジル) オキシ] - 1 H

- 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 500mg、1 - tert - ブチルオキシカルボニルピペリジン - 4 - カルボン酸 440mg、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (B o p Reagent) 840mg、トリエチルアミン 0.44ml、ジメチルホルムアミド 10ml を室温で 17 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 160mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28 - 1.40 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.64 - 1.72 (2H, m), 2.54 - 2.80 (3H, m), 3.55 (1H, q, J = 5.2Hz), 3.61 (1H, q, J = 5.2Hz), 3.86 - 3.96 (2H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J = 5.2Hz), 6.66 (1H, dd, J = 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.2Hz), 10.49 (1H, s).

実施例 1 9 4N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - {[(1 - メチル - 4 - ピペリジル) カルボニル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - シクロプロビル - 5 - [(2 - [(4 - ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4 - ピリジル] オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 70mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.1ml、酢酸 20mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温で 5 分攪拌し、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 70mg を加えさらに 10 分攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。NH type シリカゲルをグラスフィルターにしき抽出液を通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い酢酸エチル層を合わせて減圧留去し無色粉末 40mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45 - 1.56 (2H, m), 1.59 - 1.68 (2H, m), 1.73 - 1.83 (2H,

m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.56 (1H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 3.62 (1H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 4.52 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 10.41 (1H, s).

実施例 19-5

N 1-シクロプロピル-5-[(2-[(4-ビペリジルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-[(1-tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ビペリジル]カルボニル)アミノ]-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 19-3 と同様にして目的物を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.59-0.66 (2H, m), 0.67-0.75 (2H, m), 1.30-1.43 (2H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 10.36 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 19-5-1

N 1-シクロプロピル-5-[(2-[(1-tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ビペリジル]カルボニル)アミノ]-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 19-3-1 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 1.28-1.42 (11H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.55-2.82 (4H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.64-6.68 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.29

(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 10.48 (1H, s).

実施例 19-6

N-1-シクロプロピル-5-[(2-[(1-メチル-4-ビペリジル)カルボニル]アミノ)-4-ビリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N-1-シクロプロピル-5-[(2-[(4-ビペリジルカルボニル)アミノ]-4-ビリジル]オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 19-4 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.43-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.80 (3H, m), 6.62-6.70 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.27-8.83 (2H, m), 10.41 (1H, s).

実施例 19-7

N-1-フェニル-5-[(2-[(1-メチル-4-ビペリジル)カルボニル]アミノ)-4-ビリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N-1-フェニル-5-[(2-[(4-ビペリジルカルボニル)アミノ]-4-ビリジル]オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例 19-4 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.44 (1H, s), 2.69-2.76 (2H, s), 6.66-6.70 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.07-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s).

中間体以下のようにして得た。

製造例 19-7-1

N-1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドール 3.0g を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)28mg を加え 5 分攪拌した後、フェニルイソシアネート 1.6g を加え 20 分攪拌した。水を加

え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。3.4g の無色粉末を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.77 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.75 (1H, d, J= 4.0Hz), 7.06 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 8.0Hz, 8.0Hz), 7.36 -7.43 (3H, m), 7.64 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.10 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.08 (1H, s).

製造例 197-2

tert-ブチル 4- {[(4- {[(1- (アニリノカルボニル) - 1H - 5-インド
リル] オキシ} - 2-ビリジル) アミノ] カルボニル} - 1-ビペリジンカルボ

キシレート

N 1-フェニル-5- [(2-アミノ-4-ビリジル) オキシ] - 1H - 1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 193-1 と同様にして目的物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.38-1.41 (11H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.52-2.75 (3H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.38 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.65 (2H, d, J= 7.2Hz), 8.13 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, s), 10.50 (1H, s).

製造例 197-3

N 1-フェニル-5- {[(2- [(4-ビペリジンカルボニル) アミノ] - 4-ビ
リジル] オキシ} - 1H - 1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4- {[(4- {[(1- (アニリノカルボニル) - 1H - 5-インド

リル] オキシ} - 2-ビリジル) アミノ] カルボニル} - 1-ビペリジンカル

ボキシレートを用いて、実施例 193 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32-1.43 (2H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 2.37-2.53 (3H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.38 (2H,

247

dd, $J = 7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.43 (1H, 2.4Hz), 7.62 -7.67 (3H, m), 8.13 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 10.10 (1H, bs), 10.40 (1H, s).

実施例 19.8

N 1-フェニル-5- { [2- { [(1-シクロプロビルメチル) - 4-ビペリジル] カルボニル } アミノ] - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1-インドールカルボキサミド

N 1-フェニル-5- { [2- { [(4-ビペリジルカルボニル) アミノ] - 4-ビリジル } オキシ] - 1 H - 1-インドールカルボキサミドとシクロプロパンカルボキシアルデヒドを用いて、実施例 19.4 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 0.00-0.06 (2H, m), 0.39-0.45 (2H, m), 0.72-0.82 (1H, m), 1.46-1.59 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.33-2.43 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, $J = 5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.06-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.12 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 10.09 (1H, s), 10.40 (1H, s).

実施例 19.9

N 4- (4- { 4- { (アニリノカルボニル) アミノ] - 3-クロロフェノキシ } - 2-ビリジル } - 1-メチル-4-ビペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4- { [(4- { 4- { (アニリノカルボニル) アミノ] - 3-クロロフェノキシ } - 2-ビリジル } アミノ] カルボニル } - 1-ビペリジンカルボキシレート 120mg をトリフルオロ酢酸 5mL に溶かし室温で 5 分攪拌した。重曹水と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去した。残さにテトラヒドロフラン 5mL、酢酸 26mg、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 92mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.5mL を加え室温で 10 分攪拌した。反応溶液に重曹水と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、ついで NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い、酢酸エチル層を合わせて減圧留去し、

残さを酢酸エチルとヘキサンより固体化させ無色粉末 80mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.98 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.29 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.46 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.66 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.17 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.22 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.38 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.49 (1H, s).

製造例 199-1

t-ブチル 4-[(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル]アミノカルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 600mg、1-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 700mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (B o p R e a g e n t) 1.4g、トリエチルアミン 0.71ml、ジメチルホルムアミド 10ml を 60°Cで 3.5 時間ついで室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。660mg の赤褐色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.56-2.76 (3H, m), 3.88-4.03 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.07 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.57 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.48 (1H, s).

製造例 199-2

t-ブチル 4-[(4-[3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル)アミノ]フェノキシ)-2-ピリジル]アミノカルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

t-ブチル 4-[(4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル)アミノカルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート 660mg、ピリジ

ン 0.14ml、テトラヒドロフラン 10ml の溶液中に室温攪拌下でフェニルクロロホルメート 0.21ml を加え 13 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。500mg の無色油状物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.45 (1H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.17 -7.28 (4H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.67 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.20 (1H, d, J= 5.6Hz), 9.78 (1H, bs), 10.58 (1H, s).

製造例 19.9-3

t-ブチル 4 - {[(4 - {4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1 - ビペリジンカルボキシレート

t-ブチル 4 - {[(4 - {3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ} - 2 - ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1 - ビペリジンカルボキシレート 250mg、アニリン 84mg、ジメチルホルウアミド 3ml を 130°C で 70 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) した。溶媒を減圧留去し無色油状物 120mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28-1.45 (1H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.57-2.80 (3H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.93 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.45 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.64 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.18 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.21 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

実施例 20.0

N 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド

t - プチル 4 - {[(4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ} カルボニル) - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.48 (2H, brs), 0.60-0.70 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.11(3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.46 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 200 - 1

t - プチル 4 - {[(4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ} カルボニル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート

製造例 199 - 2 で合成した原料に対しシクロプロビルアミンを用いて製造例 199 - 3 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 1.30-1.44 (11H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.50-2.80 (4H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.54 (1H, s).

実施例 201

N 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - {[(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 4 - ピペリジンカルボキサミド

t - プチル 4 - {[(4 - (3 - クロロ - 4 - {[(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ} カルボニル - 1 - ピペリジンカルボキシレート 320mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 5 分攪拌

した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を1回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末240mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36-1.48 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.39-2.58 (3H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.15 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.44 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 201-1

t-ブチル 4-[[4-(3-クロロ-4-{{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]アミノ]カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート

製造例 199-2で合成した原料に対しバラ-フルオロアニリンを用いて製造例 199-3と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32-1.46 (1H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 2.56-2.78 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.55 (1H, s).

実施例 202

N4-[[4-(3-クロロ-4-{{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

N4-[[4-(3-クロロ-4-{{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-4-ピペリジンカルボキサミドを用いて、実施例 199と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.48-1.60 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.33-2.43 (1H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.16-8.23 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.47 (1H,

s).

実施例 203

N 1 - (4 - {4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) - 2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) アセトアミド

tert - ブチル 4 - {2 - [(4 - {4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.24 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.63-2.72 (2H, m), 6.66 (1H, d, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.97 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.14 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.47 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.68 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.40 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.48 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 203-1

tert - ブチル 4 - (2 - {[4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - アミノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン 1.0g、Bop reagent 1.9g、トリエチルアミン 1.2ml、2 - [1 - (tert - ブチカルボニル) - 4 - ピペリジル] 酢酸 1.0g ジメチルホルムアミド 10ml を 60°Cで 2 時間ついて室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。淡褐色油状物 570mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95-1.07 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53-1.62 (2H, m), 1.30-1.43 (1H, m), 2.25 (2H, d, J= 7.2Hz), 2.55-2.75 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.07

(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.43 (1H, s).

製造例 203-2

tert-ブチル 4- {2- [(4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ビリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ビペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4- {2- [(4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2-ビリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ビペリジンカルボキシレート 570mg、ビリジン 110mg、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液に、室温攪拌下、フェニルクロロホルメート 210mg を滴下し 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）を行った。tert-ブチル 4- {2- [(4- {3クロロ-4- [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ} -2-ビリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ビペリジンカルボキシレートの淡黄色油状物 440mg を得た。この油状物にアニリン 71mg、ジメチルホルムアミド 5ml を加え 130°Cで 15 分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 180mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94-1.06 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53-1.61 (2H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.27 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.55-2.75 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.67 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.98 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.50 (1H, s).

実施例 204

N 1-フェニル-5- [(2- {2- (1-メチル-4-ビペリジル) アセチル}

アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

tert - プチル 4 - [2 - [(4 - {[1 - (アニリノカルボニル) - 1 H - 5 - インドリル] オキシ] - 2 - ピリジル) アミノ] - 2 - オキソエチル] - 1 - ピベリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199と同様にして目的物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08-1.20 (2H, m), 1.48-1.66 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.22 (2H, d, J= 7.2Hz), 2.62-2.69 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.07 -7.16 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 -7.68 (3H, m), 8.10-8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.43 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 204-1

tert - プチル 4 - [2 - [(4 - {[1 - (アニリノカルボニル) - 1 H - 5 - インドリル] オキシ] - 2 - ピリジル) アミノ] - 2 - オキシエチル] - 1 - ピベリジンカルボキシレート

N 1 - フェニル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 500mg、2 - [1 - (tert - プトキシカルボニル) - 4 - ピベリジル] 酢酸 350mg、ベンゾトリアゾール - 1 - イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 640mg、トリエチルアミン 0.4ml、ジメチルホルムアミド 5ml を 60°Cで 1 時間ついで室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) を行った。無色油状物 220mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92-1.08 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.50-1.62 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.24 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.55 -2.77 (2H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.08 -7.16 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.44 (1H, s).

実施例 205

N 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(1-メチル-4-ビペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4-{{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1H-5-インドリル]オキシ}-2-ビリジル}アミノ]カルボニル}-1-ビペリジンカルボキシレート 260mg をトリフルオロ酢酸 5ml にとかし、室温で 5 分攪拌した。重曹水、5 N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し N 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(4-ビペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドの微黄色固体 200mg を得た。この固体にホルムアルデヒド (37% in water) 0.5ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 170mg、酢酸 50mg、テトラヒドロフラン 5ml を加え室温で 10 分攪拌した。重曹水、5 N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で 1 回洗浄した。こうして得られた酢酸エチル溶液を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し微黄色油状物 210mg を得た。この油状物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から固体化させ 90mg の粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.14 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.22 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.33 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.45 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 205-1

5-[(2-アミノ-4-ビリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール

5-[(2-アミノ-4-ビリジル)オキシ]-1H-1-インドール 1.0g、N-クロロスクシンイミド 650mg、イソプロパノール 20ml を 80°C で 25 分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液を NH type シリカ

ゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し赤褐色油状物 1.3g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.73 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.82 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.93 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.15 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.48 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.58 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 11.48 (1H, s).

製造例 205-2

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1

H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール 1.3g、水素化ナトリウム 180mg、ジメチルホルムアミド 15ml の溶液に室温下にフェニルイソシアネートを滴下し、20 分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液にシリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで酢酸エチル）を行った。淡赤色油状物 380mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.79 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.89 (2H, s), 6.16 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.64 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.79 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.31 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.35 (1H, s), 10.09 (1H, s).

製造例 205-3

tert-ブチル 4-{{[4-{{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1H-5-インドリル]オキシ}-2-ピリジル]アミノ}カルボニル}-1-ビペリジンカルボキシレート

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 204-1 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.43 (1H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.14 (1H, dd,

$J = 7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.32 - 7.42 (3H, m), 7.60 - 7.67 (3H, m), 8.17 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.53 (1H, s).

実施例 20.6

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (4 - { [2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} フェニル) ウレア

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (4 - { [2 - (4 - クロロブチリルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} フェニル) ウレア 56mg、炭酸カリウム 46mg、ジメチルホルムアミド 2ml を 150°C で 15 分攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い、有機層を減圧留去した。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体化を濾取した。微褐色粉末 21mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ (δ ppm): 1.98 (2H, tt, $J = 7.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 2.50 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.95 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.05 - 7.15 (4H, m), 7.45 (2H, dd, $J = 8.4\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 20.6-1

4 - { [2 - (4 - クロロブチリルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} アニリン

2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン 300mg、4 - クロロブチリルクロリド 0.18ml、トリエチルアミン 0.77ml、ジメチルホルムアミド 1ml、テトラヒドロフラン 1ml を室温で 10 分攪拌し、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ついで 2 : 1 ついで 1 : 1) した。溶媒を減圧留去し得られた残さ 150mg に鉄粉 300mg、塩化アンモニウム 600mg、DMF 2ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100°C にて 20 分攪拌した。セラライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 110mg を油状物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.95 (2H, tt, J= 6.8Hz, 6.8Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.62 (2H, t, J= 6.8Hz), 5.10 (2H, b rs), 6.55 (1H, dd, J=5.6Hz, 1.2Hz), 6.59 (2H, d, J= 8.4Hz), 6.79 (2H, d, J= 8.4Hz), 7.57 (1H, d, J= 1.2Hz), 8.09 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 2 0 6 - 2

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (4 - { [2 - (4 - クロロブチリルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} フェニル) ウレア

4 - { [2 - (4 - クロロブチリルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} アニリン 100mg、p - フルオロフェニルイソシアネート 0.037ml、テトラヒドロフラン 3ml を室温で 25 分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチルついで酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 56mg を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.95 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.46 (2H, t, J= 7.2Hz), 3.62 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.63 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.04 -7.16 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.52 (1H, b rs).

実施例 2 0 7

N - [4 - (2 - シクロブタンカルボニルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (2 - シクロブタンカルボニルアミノピリジン - 4 - イル) オキシアニリン 130mg、フェニル N - (2 - チアゾリル) カルバメート 110mg、ジメチルスルホキシド 3ml を 80°C で 30 分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を滤去し溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え析出した固体を滤取した。130mg の淡褐色固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68 (1H, m), 1.80 -1.93 (1H, m), 1.95 -2.10 (2H, m),

2.05-2.18 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.06 -7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.15 (1H, brs), 10.29 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 0 7 - 1

N 1 - シクロブタンカルボニル - N 1 - [4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - シクロブタンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン 1.0g、シクロブチリルクロリド 1.1g、トリエチルアミン 1.9ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 40 分攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出した後、抽出溶液を減圧留去し残さを NH type シリカゲルを充填したカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。こうして得られたものをさらにシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 3 : 1) で精製した。最初に溶出されてきたものが目的物であった。無色油状物 720mg が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 1.62-1.96 (8H, m), 2.10-2.23 (4H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.33 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

2 番目に溶出されてきたのは 2 - シクロブタンカルボニルアミノ - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジンであった。白色結晶 560mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 1.66-1.80 (1H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.98-2.20 (4H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

製造例 2 0 7 - 2

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - シクロブタンカルボニルアミノピリジン

N 1 - シクロブタンカルボニル - N 1 - [4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - シクロブタンカルボキサミド 720mg、鉄粉 1.4g、塩化アンモニウム 2.4g、ジメチルホルムアミド 52ml、エタノール 2ml、水 1ml を 100°C で 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶

媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体を濾取した。130mg の固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68-1.80 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.96-2.19 (4H, m), 3.23-3.34 (1H, m), 5.10 (2H, brs), 6.55 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.59 (2H, d, J= 8.4Hz), 6.79 (2H, d, J= 8.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.22 (1H, brs).

実施例 208

N 1 - [4 - {[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ} - 3 - クロロフェノキシ] - 2 - ピリジル] - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 2.6g、シクロプロパンカルボニルクロリド 2.3g、トリエチルアミン 4.6ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し褐色油状物 3.69g を得た。こうして得た油状物のうち 900mg をトリエチルアミン 0.37ml、テトラヒドロフラン 10ml とともに攪拌下、室温でフェニルクロロホルメイト 0.3ml を滴下した。15 分攪拌した後シクロプロピルアミン 1ml を加えさらに 22 時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 ついで酢酸エチル）を行った。目的物の褐色固体 38mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.52 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.70-0.85 (4H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.8Hz), 7.11 (1H, dd, J= 8.4Hz, 2.8Hz), 7.17 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.33 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.4Hz), 10.84 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 208-1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン

公知化合物である 2-アミノ-4-クロロピリジン 5.0g、4-アミノ-3-ク

クロロフェノール 11g、水素化ナトリウム(60% in oil) 3.1g、ジメチルスルホキシド 80ml を 160°Cで 9.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で 5 回洗浄した。抽出溶液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い出し、酢酸エチル層を含む溶媒を減圧留去した。濃紫色固体 5.1g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.32 (2H, s), 5.72 (1H, s), 5.86 (2H, bs), 6.07 (1H, d, J= 6.4Hz), 6.83 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, d, J= 6.4Hz).

実施例 2 0 9

N 1 - [5 - プロモ - 4 - (4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

N 1 - [5 - プロモ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - N 1 - シクロプロピルカルボニル - 1 - シクロプロパンカルボキサミド 67mg、ピリジン 52mg、ジメチルホルムアミド 5ml を 0°Cに冷却しフェニルクロロホルメイト 54mg を加えた。40 分後にシクロプロパンカルボニルクロリド 80mg を加え 60°Cで 20 分攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。残さにメタノールを加え目的物 1.1 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40 (2H, brs), 0.65 (2H, m), 0.72 (4H, brs), 1.90 (1H, brs), 2.55 (1H, brs), 7.11 (1H, d, J= 9.2Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42 (1H, s), 10.94 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 0 9 - 1

2 - アミノ - 3 - プロモ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン

2 - アミノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン 1.0g、N - プロモスクシンイミド 0.78g、イソプロパノール 10ml を環流下 15 分攪拌した。

室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物400mgを褐色油状物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.39 (2H, brs), 5.68 (1H, s), 6.06 (2H, brs), 6.85 (1H, s), 6.86 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.09 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.90 (1H, s).

製造例 2 0 9 - 2

N 1 - [5 - プロモ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - N 1 - シクロプロビルカルボニル - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

2 - アミノ - 3 - プロモ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン400mg、トリエチルアミン0.53ml、テトラヒドロフラン5mlの溶液中に攪拌下室温でシクロプロパンカルボニルクロリド260mgを加えた。40分後にシリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物6.7mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.66-1.00 (8H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 5.45 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, d, J= 8.8Hz), 6.92 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.8Hz), 7.17 (1H, d, J= 2.8Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 2 1 0

N 1 - [4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

N 1 - [4 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] - N 1 - シクロプロビルカルボニル - 1 - シクロプロパンカルボキサミド 96mg、ピリジン0.076ml、ジメチルホルムアミド5mlの溶液中に室温下でフェニルクロロフォルメート110mgを加えた。30分攪拌した後シクロプロビルアミン0.5mlを加え70°Cで10分加温した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。残さにメタノールを加え固体化させ目的物4.8mgを淡褐色固体として

得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, s), 0.57-0.66 (2H, m), 0.70-0.83 (4H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.43-2.53 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.39 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.89 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 210-1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)ビリジン

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ビリジン 700mg、N-クロロスクシンイミド 0.44g、イソプロパノール 10ml を 80°C で 1 時間攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。褐色油状物 120mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.47 (2H, brs), 5.73 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.90 (2H, brs), 6.09 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.13 (2H, s), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 210-2

N-1-[4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)-2-ビリジル]-

N-1-シクロプロビルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)ビリジン 120mg、トリエチルアミン 0.19ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液中に室温攪拌下、シクロプロパンカルボニルクロリド 93mg を加えた。20 分後、シリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。褐色油状物 120mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.82-0.98 (8H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 5.55 (2H, brs), 6.95 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.03 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.24 (2H, s), 8.38 (1H, d, J= 5.6Hz).

実施例 211

N 1-シクロプロピル-5-[(2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 100mg、トリエチルアミン 49mg を溶解したテトラヒドロフラン溶液に 0°C にてシクロプロパンカルボニルクロリド 51mg を加えた。20 分攪拌した後、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）を行った。残さに水を加え目的物の白色固体 19mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 0.83-0.96 (6H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 3.6Hz), 6.91 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.2Hz, 2.4Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.26-8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 5.6Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1-1-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール

2-アミノ-4-クロロピリジン 2.0g、5-ヒドロキシインドール 4.1g、水素化ナトリウム (60% in oil) 1.25g、ジメチルスルホキシド 20ml を 160°C で 9.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）で精製した。溶媒を減圧留去し残さに少量の酢酸エチルを加えて固体を濾取した。淡褐色固体 490mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.72 (1H, d, J = 2.0Hz), 5.78 (2H, b rs), 6.10 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, s), 7.36-7.7.44 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 5.6Hz), 11.15 (1H, s).

製造例 2 1-1-2

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール150mgを溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)28mgを加え5分攪拌した後、0°Cに冷却しフェニル-N-シクロプロピルカルバメート124mgを加え30分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、塩化アンモニウム水で1回洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。2.4gの無色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 5.74 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.83 (2H, b rs), 6.12 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.01 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.84 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d, J= 9.2Hz),

実施例2.1.2.

N-1-シクロプロピル-5-[(2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N-1-シクロプロピル-5-[(2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 190mg、塩化アンモニウム660mg、ジメチルホルムアミド5ml、水5ml、エタノール5mlを100°Cで1時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、水で6回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後溶媒を減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え固体化させ濾取した。白色粉末66mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.66-0.78 (6H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 7.04 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.28 (1H, s), 10.55 (1H, s).

実施例2.1.3.

N-1-シクロプロピル-5-[(2,5-ジオキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

(実施例 213-A)

N 1-シクロプロビル-5- { [2- (ジアセチルアミノ) - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (実施例 213-B)

N 1-シクロプロビル-5- { [2- (アセチルアミノ) - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (実施例 213-C)

N 1-シクロプロビル-5- { (2-アミノ - 4-ビリジル) オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 830mg、無水コハク酸 270mg、トルエン 30ml を 30 分環流した。この反応溶液に無水酢酸 50ml、酢酸ナトリウム 82mg を加え 80°C で 15 分攪拌した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。2 番目に溶出されてきたものが N 1-シクロプロビル-5- { [2- (2, 5-ジオキソテトラヒドロ - 1 H - 1-ビロリル) - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。無色粉末 440 mg を得た。

(実施例 213-A)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.71 (4H, s), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.76 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.29 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42 (1H, d, J= 5.6Hz).

1 番目に溶出されてきたものが N 1-シクロプロビル-5- { [2- (ジアセチルアミノ) - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、と N 1-シクロプロビル-5- { [2- (アセチルアミノ) - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドの混合物であった。この混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製した。最初に溶出されてきたのが N 1-シクロプロビル-5- { [2- (ジアセチルアミノ) - 4-ビリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。白色粉末 45 mg を得た。

(実施例 213-B)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.13 (6H, s),

2.74-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

2番目に溶出されたのがN 1-シクロプロビル-5-[[2-(アセチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドであった。酢酸エチル、ヘキサンより固体化し、28mgを得た。

(実施例2 1 3-C)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.72-2.80 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.25-8.30 (2H, m), 10.47 (1H, s).

実施例2 1 4

N 1-シクロプロビル-5-[[2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ]-4-ピリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロビル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド400mg、2-クロロエチルイソチナート150mg、テトラヒドロフラン5mLを80°Cで1.5時間攪拌した。室温に戻しシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。280mgの無色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, b, rs), 9.19 (1H, s).

実施例2 1 5

N 1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-[(シクロプロビルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル]オキシ]-1H-1-インドールカルボキシアミド

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 400mg、トリエチルアミン 0.53ml を溶解したテトラヒドロフラン溶液に室温にてシクロプロパンカルボニルクロリド 330mg を加えた。15 分攪拌した後、水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ついでシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し 490mg の油状物を得た。この残さに塩化アンモニウム 1.5g、ジメチルホルムアミド 10ml、水 10ml、エタノール 10ml を加え、110°Cで 1.5 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル）を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 180mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.64-0.80 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.69 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.57 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.47 (1H, t, J= 5.6Hz), 10.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 5 - 1

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - インドール 2.0g、ジメチルホルムアミド 30ml の溶液に室温で、水素化ナトリウム (60% in oil) 360mg を加えた。5 分攪拌した後冰浴につけ冷却下でフェニル N - (2 - フルオロエチル) カルバメート 1.8g を加えた。室温に戻し 30 分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル層を重曹水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し微褐色粉末 1.93gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.52-3.64 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 4.8 Hz), 4.64

(1H, t, J= 4.8Hz), 5.75 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.82 (2H, b rs), 6.12 (1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.33 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.76 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.92 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.44 (1H, t, J= 5.2Hz).

実施例 2 1 6

N 1 - シクロプロピル - 5 - (4 - {[2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - (4 - {[2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドール 130mg を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)19mg を加え、ついでフェニル N - シクロプロピルカルバメート 82mg を加えた。10 分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 2.5 mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.97 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.47 (2H, t, J= 6.4Hz), 2.73 -2.80 (1H, m), 3.94 (2H, t, J= 6.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.71 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.81 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.22 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, b rs), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 6 - 1

5 - (4 - {[2 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドール

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 1.0g、トリエチルアミン 1.1ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液に室温で 4 - プロモブチリル クロリドオ 0.8ml を加えた。20

分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた油状物に4-ヒドロキシビペリジン950mg、炭酸カリ1.7g、ジメチルホルムアミド10mlを加え70°Cで20分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル）を行った。最初に溶出されてくるのが目的物であった。白色固体130mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.46 (2H, t, J= 6.4Hz), 3.93 (2H, t, J= 6.4Hz), 6.42 (1H, s), 6.66 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.85 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.29 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 5.6Hz), 11.05 (1H, s).

2番目に溶出されてきたのが5-[(2-[(4-ヒドロキシビペリジノ)ブタノイル]アミノ]-4-ビリジル)オキシ]インドールであった。淡褐色油状物として520mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25-1.35 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.28 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.57-2.67 (2H, m), 3.15 (1, d, J= 3.6Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.48 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.42 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.29 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.09 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.37 (1H, s), 11.23 (1H, s).

実施例2 1 7

1-(4-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリイルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-[(4-フルオロアニリノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ]キノリン-7-オールナトリウム塩480mgをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、炭酸カリウム350mg、3-クロロプロピルジエチルアミン204mgを加え、65°Cで7時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後、酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、溶媒を減圧留去、残渣をN H

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表記化合物 1 3 5 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.96(6H, t, J=7.0Hz) 1.93(2H, quint, J=7.0Hz), 2.45-2.53(4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.0Hz), 4.32(2H, t, J=7.0Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 7.10 -7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=12.3Hz, J'=2.8 Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.60 (1H, s), 8.25(1H, t, J=9.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 8.76-8.78(2H, m), 9.16 (1H, s)

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 1 7 - 1

1-(4-[7-ベンジルオキシー-6-シアノ-4-キノリイルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

製造例 8 で得られた 7-ベンジルオキシー-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン 6.95 g にトルエン 210 ml とアセトニトリル 20 ml を加え、加熱還流した。ここに 44-フルオロフェニルイソシアネート 2.67 ml を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 7.45 g を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.49 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.4Hz), 7.05-7.57(11H, m), 7.54(1H, s), 8.24 (1H, t, 9.5Hz), 8.63 (1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, s)

製造例 2 1 7 - 2

6-シアノ-4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシー-6-シアノキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア 1.7 g とトリフルオロ酢酸 17 ml、チオアニソール 1.7 ml の混合物をオイルバスを用い、20 時間 70 °C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、30 分間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1.15 g 得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.62 (1H, d, J=5.3Hz), 7.18 -7.68(7H,

m), 8.24 (1H, t, J=8.5 Hz), 8.70 ~ 8.86 (3H, m), 9.20 (1H, s)

実施例 218

1-(4-[6-シアノ-7-(3-モルホリン-4-プロポキシル)-4-キノリルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩450mgをジメチルホルムアミド5ml、炭酸カリウム328mg、4-(3-クロロプロピル)モルホリン194mgを用いて実施例217と同様な方法で表記化合物205mgを得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.01(2H, quint, J=6.9Hz), 2.36 ~ 2.44(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t, J=4.0Hz), 4.35(2H, t, J=6.9Hz), 6.64(1H, d, J=5.3Hz), 7.10 ~ 7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=2.9, 12.3Hz), 7.44 ~ 7.52(2H, m), 7.63 (1H, s), 8.25(1H, t, J=8.9Hz), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.74 ~ 8.78(2H, m), 9.20(1H, s)

実施例 219

1-(4-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩179mgをジメチルホルムアミド2mlに溶解し、炭酸カリウム135mg、3-クロロプロピルジエチルアミン79mgを加え、65 ~ 75°Cで終夜加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表記化合物60mgを得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94(6H, t, J=7.2Hz) 1.92(2H, quint, J=7.2Hz), 2.43 ~ 2.55(4H, covered by DMSO peak), 2.60 (2H, t, J=7.2Hz), 4.42(2H, t, J=7.2Hz), 6.62(1H, d, J=5.0Hz), 6.98(1H, t, J=7.2 Hz), 7.12 ~ 7.18(1H, m), 7.29(2H, t, J=7.2Hz), 7.40(1H, dd, J=11.9Hz, J'=2.8 Hz), 7.46(2H, d, J=7.2 Hz), 7.59(1H, s), 8.26(1H, t, J=9.0Hz), 8.67(1H, s), 8.72 ~ 8.78(2H, m), 9.16 (1H,

s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 219-1

1-(4-[7-ベンジルオキシー-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

製造例 8 で得られた 7-ベンジルオキシー-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン 1.90 g をトルエン 60 ml とアセトニトリル 30 ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート 0.76 ml を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 1.65 g を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=5.4Hz), 6.95-7.57 (12H, m), 7.71 (1H, s), 8.27 (1H, t, 9.2Hz), 8.66 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.4Hz), 8.78 (1H, s), 9.09 (1H, s)

製造例 219-2

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシー-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア 1.64 g とトリフルオロ酢酸 16 ml、チオアニソール 1.6 ml の混合物をオイルバスを用い 14 時間、65-72 °C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、30 分間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1.35 g 得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.41 (1H, d, J=5.1Hz), 6.98 (1H, t, J=7.1Hz), 7.11 (1H, d, J=7.1Hz), 7.20-7.40 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7.1Hz), 8.24 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.55 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.66 (1H, s), 9.10 (1H, s),

実施例 220

1-{4-[6-シアノ-7-(3-モルホリノ-4-プロポキシル)-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル}-3-フェニルウレア

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フェノキシ)

ーキノリン-7-オールナトリウム塩 5.05 mg をジメチルホルムアミド 5 mL、炭酸カリウム 3.80 mg、4-(3-クロロプロビル)モルホリン 1.95 mg を用いて実施例 217 と同様な方法で表記化合物 3.01 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.99 (2H, quint, J=6.8Hz), 2.33 - 2.52 (4H, m), 2.48-2.54 (2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t, J=4.2Hz), 4.32 (2H, t, J=6.8Hz), 6.62 (1H, d, J=5.3Hz), 6.98 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.12 - 7.48 (6H, m), 7.60 (1H, s), 8.26 (1H, t, J=8.5Hz), 8.64 (1H, d, J=1.5Hz), 8.72 - 8.78 (2H, m), 9.06 (1H, s)

実施例 221

N-[4-(6-シアノ-7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 1.00 mg から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 2.0 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.97 (2H, quint, J=7.1Hz) 2.18 (6H, s,), 2.42 (2H, t, J=7.1Hz), 4.32 (2H, t, J=7.1Hz), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 7.05-7.65 (9H, m), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s) 8.80 (1H, s), 8.88 (1H, s)

実施例 222

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(フェニル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (29.7 mg, 0.100 mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1 mg, 0.110 mmol) をジメチルホルムアミド (1 mL) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (30.4

mg, 0.073 mmol, 73 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.56 (3H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.56 (1H, s), 10.04 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 2 - 1

2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-オール

2-クロロ-3-ヒドロキシピリジン (5.00 g, 38.6 mmol)、及びヨウ化ナトリウム (5.79 g, 38.6 mmol) をジメチルホルムアミド (70 ml) 中に溶解させ、氷冷下クロラミン T (10.9 g, 38.6 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応後 2 N-塩酸水溶液 (19.3 ml, 38.6 mmol) を加えた後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (9.00 g, 35.2 mmol, 91 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.61 (1H, br s), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz).

製造例 2 2 2 - 2

4-(2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (2.23 g, 10.0 mmol)、2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-オール (2.55 g, 22.0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.29 g, 10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、130°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を

含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.16 g, 4.88 mmol, 49 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 222-3

6-クロロ-5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン

ベンゾフェノンイミン (1.67 g, 9.21 mmol) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (885 mg, 9.21 mmol) をトルエン (40 ml) 中、窒素気流下、80°Cにて1時間加熱攪拌した後、4-(2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン (3.72 g, 8.40 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0) (86.9 mg, 0.084 mmol) 及び *rac*-2, 2'-ビス(ジフェニルfosフィノ)-1, 1'-ビナフチル (157 mg, 0.252 mmol) を加え、さらに90°Cにて6時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、黄色油状物 (1.98 g)を得た。得られた黄色油状物 (1.98 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、1N-塩酸水溶液 (5 ml) を加え室温にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液を5N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) で中和した後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (506 mg, 1.53 mmol, 18 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 222-4

5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン

6-クロロ-5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン (500 mg, 1.51 mmol) をメタノール (20 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) 及びトリエチルアミン (3 ml) の混合溶媒に懸濁し、パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (138 mg, 0.465 mmol, 31 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 223

N - (5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イル) - N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

製造例 222-4 で得られた 5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン (44.5 mg, 0.150 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (22.6 mg, 0.165 mmol) から、実施例 222 と同様の手法により、表記化合物 (50.9 mg, 117 mmol, 78 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.51-7.57 (3H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.55 (1H, s), 10.09 (1H, s).

実施例 224

N - (5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イル) - N' - (チアゾール-2-イル) ウレア

製造例 222-4 で得られた 5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン (44.5 mg, 0.150 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (39.6 mg, 0.180 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°C にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (46.7 mg, 0.110 mmol, 74 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.80-7.86 (2H, m), 8.36-8.39 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.92 (1H, br s), 11.55 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 224-1

チアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル

2-アミノチアゾール (5.01 g, 50.0 mmol) 及びピリジン (7.91 g, 100 mmol) をジメチルホルムアミド (50 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (8.22 g, 52.5 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (10.6 g, 48.1 mmol, 96 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 6.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.24-7.32 (3H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.4 Hz), 13.19 (1H, s).

実施例 225

N-(6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリ

ジン-2-イル)-N'-フェニルウレア

製造例 222-3 で得られた 6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン (33.2 mg, 0.100 mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1 mg, 0.110 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60°Cにて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (17.5 mg, 0.039 mmol, 39 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96 (6H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.94-8.00 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.29 (1H, br s), 9.75 (1H, br s).

実施例 226N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-フェニルウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (89.0 mg, 0.280 mmol) 及びフェニルイソシアネート (36.6 mg, 0.307 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール = 50 : 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (60.0 mg, 0.137 mmol, 48 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.02 (1H, br s),

10.27 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 226-1

6、7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン

WO 97 17 329 に記載の 6、7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (10.3 g, 50.0 mmol)、五硫化ニリン (26.7 g, 60.0 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (26.7 g, 318 mmol) をジグライム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) (100 ml) 中に懸濁させ、80°Cにて 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (1000 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (8.19 g, 37.0 mmol, 74%) を黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.11 (1H, s), 12.76 (1H, br s).

製造例 226-2

6、7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン

6、7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21 g, 10.0 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (2.29 g, 11.0 mmol) 及び炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz).

製造例 226-3

5-(6、7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-

イルアミン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン (1.39 g, 4.00 mmol)、鉄 (1.12 g, 20.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.18 g, 40.0 mmol) をエタノール (32 ml) - 水 (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°Cで 5 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55 %) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 227N-(5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (31.8 mg, 0.100 mmol) 及び4-フルオロフェニルイソシアネート (15.1 mg, 0.110 mmol) から、実施例 226 と同様の手法により、表記化合物 (29.3 mg, 64.3 mmol, 64 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.45 - 7.51 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.05 (1H, br s), 10.29 (1H, br s).

実施例 228N-(5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び4-フルオロフェニルイソシアネート

(15.1 mg, 0.110 mmol) から、実施例 226 と同様の手法により、表記化合物 (62.0 mg, 0.136 mmol, 68 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.6 Hz), 9.18 (1H, br s), 10.27 (1H, br s).

実施例 229

N-(3-シアノフェニル)-N'-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64 mg, 0.200 mmol) 及び 3-シアノフェニルイソシアネート (31.7 mg, 0.220 mmol) から、実施例 226 と同様の手法により、表記化合物 (60.0 mg, 0.130 mmol, 65 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.73-6.77 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.40 (1H, s), 7.44-7.48 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.30 (1H, br s), 10.40 (1H, br s).

実施例 230

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (31.8 mg, 0.100 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (33.0 mg, 0.150 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°C にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.6 mg, 0.058 mmol, 58 %) を無色結晶

として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.74 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 2 3 1

N - (5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) - N' - (3-メタンスルホニルフェニル) ウレア

5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び (3-メタンスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (87.4 mg, 0.300 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (61.0 mg, 0.118 mmol, 59 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.40 (1H, s), 7.53-7.60 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.40 (1H, br s), 10.35 (1H, br s).

実施例 2 3 2

N - (5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) - N' - (2-ヒドロキシメチルフェニル) ウレア

(5 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 2-アミノベンジルアルコール (24.6 mg, 0.200 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.51 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 8.46-8.50 (2H, m), 10.89 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 3 2-1

(5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) カルバミン酸フェニルエステル

5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イルアミン (696 mg, 2.00 mmol) 及びビリジン (174 mg, 2.20 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) 一ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (329 mg, 2.10 mmol) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (720 mg, 1.64 mmol, 82%) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.08 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.86 -6.92 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.36 -7.41 (2H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.75 (1H, br s).

実施例 233

N- (5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) -N' - (3-ヒドロキシメチルフェニル) ウレア

製造例232-1で得られた (5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び3-アミノベンジルアルコール (24.6 mg, 0.200 mmol) から、実施例230と同様の手法により、表記化合物 (25.0 mg, 0.054 mmol, 54%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.46 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.97 (1H, s).

実施例 234

N- (5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チオフェン-2-イル) -N' - (4-ヒドロキシメチルフェニル) ウレア

(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 4-アミノベンジルアルコール (224 mg, 1.82 mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.07 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.88 (1H, s), 10.13 (1H, s).

実施例 235

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-フェニルウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及びフェニルイソシアネート (26.2 mg, 0.220 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (53.2 mg, 0.121 mmol, 60 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43-7.47 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.29 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 235-1

6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)キノリン

6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21 g, 10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) に懸濁し、0°Cで 2-ブロモ-5-ニトロチアゾ

ル (2.30 g, 11.0 mmol) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N-水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.70 g, 4.87 mmol, 49%) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 4.8 Hz).

製造例 235-2

2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)キノリン (699 mg, 2.00 mmol)、鉄 (559 mg, 10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 30 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (190 mg, 0.595 mmol, 30%) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.99 (2H, br s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.17 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 236

N-(2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5

ーイルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (30.1 mg, 0.220 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (62.3 mg, 0.136 mmol, 68 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42-7.48 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.14 (1H, s), 10.32 (1H, br s).

実施例 237

N - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) - N' - (3-フルオロフェニル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-フルオロフェニルイソシアネート (45.2 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (70.0 mg, 0.153 mmol, 51 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.33 (1H, s), 10.37 (1H, br s).

実施例 238

N - (3-シアノフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-シアノフェニルイソシアネート (47.6 mg, 0.330 mmol) から、235 と同様の手法により、表記化合物 (94.0 mg, 0.203 mmol, 68 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.44 (1H, s), 10.49 (1H, br s).

実施例 239

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート (51.2 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (123 mg, 0.259 mmol, 86 %) を淡橙色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.84-7.91 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.84 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

実施例 240

N-(2-クロロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 2-クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (132 mg, 0.279 mmol, 93 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.01-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.85 (1H, br s).

実施例 241

N-(3-クロロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (124 mg, 0.262 mmol, 87 %) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04-7.09 (2H,

m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 -7.66 (2H, m), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.30 (1H, s), 10.40 (1H, br s).

実施例 242

N - (4 - クロロフェニル) - N' - (2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イル) ウレア

2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 4 - クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (120 mg, 0.253 mmol, 85 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45 -7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.24 (1H, s), 10.34 (1H, br s).

実施例 243

N - (2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イル) - N' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イルアミン (216 mg, 0.676 mmol) 及びビリジン (58.8 mg, 0.743 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) 中に溶解させ、氷冷下 4 - ニトロフェニルクロロホルメイト (150 mg, 0.743 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌後、2 - アミノチアゾール (101 mg, 1.01 mmol) 及びトリエチルアミン (1 ml) 加えた後、60°Cにて 1 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57 mg, 0.128 mmol, 19 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 -7.09 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 8.55 (1H,

d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 2.4.4

7-メトキシ-4-(5-(3-フェニルウレイド)チオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (49.0 mg, 0.150 mmol) 及びフェニルイソシアネート (19.6 mg, 0.165 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.0 mg, 0.056 mmol, 37 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.95 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2.4.4-1

7-メトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (1.18 g, 5.00 mmol) 及び硫化ナトリウム (1.20 g, 5.50 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中、60°Cにて 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (1.25 g, 6.00 mmol) を加え、さらに 60°Cにて 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (50 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水及びメタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (700 mg, 1.94 mmol, 39 %) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 4.6$ Hz),

7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.82 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 8.23 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

製造例 2 4 4 - 2

(4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド)

7 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロチオフェン - 2 - イルスルファニル) キノリン - 6 - カルボキサミド (320 mg, 0.885 mmol)、鉄 (247 mg, 4.43 mmol) 及び塩化アンモニウム (481 mg, 8.85 mmol) をエタノール (8 ml) - 水 (2 ml) - ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 15 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、テトラヒドロフラン - メタノールの混合溶媒で洗い込んだ。有機層に酢酸エチルを加え水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (164 mg, 0.495 mmol, 56 %) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.00 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.34 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.77 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 2 4 5

4 - (5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド

4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド (49.0 mg, 0.150 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (22.6 mg, 0.165 mmol) から、実施例 2 4 4 と同様の手法により、表記化合物 (50.0 mg, 0.107 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.45 - 7.51 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.99 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

実施例 2467-メトキシ-4-[(5-(3-チアゾール-2-イルウレイド)チオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド]

4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (66.0 mg, 0.200 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (66.0 mg, 0.300 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) 中、85°Cにて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0 mg, 0.077 mmol, 38 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.77-6.83 (1H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz).

実施例 247N1-[(5-[(7-[(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル]スルファニル)-2-チエニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア]

5-[(7-[(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル]スルファニル)-2-チオフェニルアミン 190mg、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 69mg、テトラヒドロフラン 30mL を室温で30分攪拌した。有機溶媒を減圧留去し残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにて精製(酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10 : 1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え固体化させた。黄褐色固体 16mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.87 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.40-2.57 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.68 (1H,

d, $J = 4.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.11 (2H, dd, $J = 8.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.45 (2H, dd, $J = 8.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.94 (1H, bs), 10.15 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 7 - 1

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオニ

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリン 28.1g、五硫化二リン 53.4g、炭酸水素ナトリウム 53.7g、ジエチレングリコールジメチルエーテル 200ml を、80°Cで 2 時間攪拌した。室温に戻し氷水中に展開し 40 分攪拌した後固体を濾取し、60°Cで風乾した。黄色粉末 29.1g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.33 - 7.50 (5H, m), 7.71 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 8.11 (1H, s).

製造例 2 4 7 - 2

2 - [[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル] - 5 - ニトロチオフェン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオニ 14.3g、2 - ブロモ - 5 - ニトロチオフェン 10g、炭酸カリウム 9.9g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 6 時間攪拌した。水を加え析出した固体を濾取し、固体を水ついで酢酸エチルで洗浄した。15.7g の黄色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.32 - 7.44 (4H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 4.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J = 4.4\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$).

製造例 2 4 7 - 3

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] - 7 - キノリノール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] キノリン 4.0g、トリフルオロ酢酸 40ml、チオアニソール 4ml を

65°Cで2時間攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール80ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末2.7gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 247-4

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン

6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリノール500mg、3-ジエチルアミノプロパノール290mg、ジエチルアゾジカルボキシレート390mg、トリフェニルホスфин590mg、テトラヒドロフラン30ml、1-メチル-2-ピロリジノン2ml、ジメチルスルホキシド10mlを0°Cで5時間ついで室温で10時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を2N塩酸水で逆抽出した。塩酸水抽出液に5N水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水ついで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。NH typeシリカゲルをグラスフィルターにしき酢酸エチル層を通して、溶媒を減圧留去して赤褐色油状物500mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.87 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.40-2.58 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, t, J= 7.2Hz), 7.21 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.18 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.60 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 247-5

5-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チオフェンアミン

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン525mg、鉄粉330mg、塩化アンモニウム660mg、エタノール20ml、水5mlを80°Cで80分攪拌した。セライト濾過し、濾液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去シリ

カゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=3：1）を行った。190mg の褐色油状物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.88 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.47-2.57 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, t, J= 7.2Hz), 5.96 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.76 (1H, d, J= 4.8Hz), 6.25-6.30 (2H, m), 7.04 (1H, d, J= 4.0Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.45 (1H, d, J= 4.8Hz).

実施例 24.8

N-[2-[(7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N,N-ジエチル-N-[3-((6-メトキシ-4-[(5-ニトロ1-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]-7-キノリル)オキシ)プロピル]アミン 770mg、鉄粉 480mg、エタノール 17ml、酢酸 3.4ml を 80°Cで 10 分攪拌した。反応溶液に水 100ml、酢酸エチル 60ml、炭酸カリウム 10g を加え次いでセライト濾過した。濾液を分液し、酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル溶液に p-フルオロフェニルイソシアネート 0.58ml を加え室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール=100：1ついで 50:1ついで 10:1）を行った。目的物を淡黄色固体として 30mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.88 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.46 (4H, q, J= 7.2Hz), 2.55 (2H, t, J= 6.4Hz), 3.92 (3H, s), 4.17 (2H, t, J= 6.4Hz), 7.00 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.10 (2H, dd, J= 8.8Hz, 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J= 8.8Hz, 4.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.51 (1H, d, J= 5.2Hz), 9.10 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 24.8-1

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.8g、2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 10.4g、炭酸カリウム 10.3g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 50 分攪拌した。反応液に水 800ml を加え析出した固体を濾過し酢酸エチルで洗浄し目的物を淡黄土色粉末として 13.4g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.32 -7.53 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 248-2

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノール

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 2.0g、トリフルオロ酢酸 20ml、チオアニソール 2ml を 65°C で 90 分攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 40ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 1.4g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.87(3H, s), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.78 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.71 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.74 (1H, dd, J= 4.8Hz, 2.4Hz) , 10.52(1H, s).

製造例 248-3

N, N - ジエチル - N - [3 - ({6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1 - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリル} オキシ) プロピル] アミン

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノールを用いて、製造例 247-2 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J= 6.8Hz), 1.91 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.45 -2.65 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.20 (2H, t, J= 6.4Hz), 7.42 (1H,

s), 7.49 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

実施例 2 4 9

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリックアシッド 200mg、2 - メトキシエチルアミン 38mg、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (Bop reagent) 230mg、トリエチルアミン 0.12ml、ジメチルホルムアミド 5ml を室温で 1 - 4 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 120mg 固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 3.79 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.42-8.47 (1H, m), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.74 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 9 - 1

メチル 4 - クロロ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリート

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシリックアシッド 7.5g、塩化チオニル 60ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80°C で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残さにトルエンを加え減圧留去をさらに 2 回行った。残さにメタノールを加え、ついでトリエチルアミン

10ml を加えた。こうして得られた溶液を減圧留去し、残さに水と 5N 水酸化ナトリウム水を加えて pH 4 とし酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、ついで溶媒を減圧留去した。残さにエーテルを加え固体を濾取し、3.6g の淡褐色固体の目的物を得た。濾液を NH type シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し淡黄色固体 1.3g の目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.71-3.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 2 4 9 - 2

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - クロロ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 4.9g、4 - アミノ - 3 - クロロフェノール 2.0g、水素化ナトリウム 550mg、ジメチルホルムアミド 20ml を 100°C で 2 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) で精製した。目的物 3.2g を紫色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.72 (2H, t, J= 4.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 4.4Hz), 5.44 (2H, s), 6.44 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.88 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.00 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.63 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 2 4 9 - 3

メチル 4 - {3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ} - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、ピリジン 0.71ml、テトラヒドロフラン 50ml を氷浴攪拌し、フェニルクロロホルムート 1.1ml を滴下した。40 分

後、ピリジン 0.8ml とフェニルクロロホルムート 1.1ml を加えさらに 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、抽出溶液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し、残さにヘキサンと酢酸エチルを加え固体を濾取した。微赤色固体 3.2g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 3.50 (3H, s), 3.80 (2H, t, J= 4.4Hz), 3.98 (3H, s), 4.37 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.49 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.17 -7.30 (6H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.66 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.80 (1H, s).

製造例 2 4 9 - 4

メチル 4 - {3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フエノキシ} - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリート

メチル 4 - {3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フエノキシ} - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリート 3.2g、シクロプロビルアミン 1.3ml、ジメチルホルムアミド 20ml を 60°C で 10 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル : メタノール = 50 : 1 ついで 20 : 1) で精製した。目的物 2.26g を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.73 (2H, t, J= 4.4Hz), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.51 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, J= 5.2Hz).

製造例 2 4 9 - 5

4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フエノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリックアシッド

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロビルアミノ) カルボニル] アミノ} フエノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシ

レート 2.26g、2 N 水酸化ナトリウム水 20ml、メタノール 20ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 1 時間攪拌した。5 N 塩酸水を加え有機溶媒を 10ml 減圧留去し、析出する固体を濾過した。メタノールと水の混合溶媒で固体を洗浄し目的物を微赤色粉末 2.0g として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.73 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.30 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.51 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.23 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.50 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.25 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d, J= 5.2Hz).

実施例 250

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

2 - フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて、実施例 249 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.61 (1H, td, J= 4.8Hz, 4.8Hz), 3.68 (1H, td, J= 4.8Hz, 4.8Hz), 3.78 (2H, t, J= 4.8Hz), 4.41 (2H, t, J= 4.8Hz), 4.50 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.62 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.53 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.59 (1H, t, J= 4.8Hz), 8.67 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.70 (1H, s).

実施例 251

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

O - メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 249 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.98 (2H, m), 2.50-2.60 (1H,

m), 3.35 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 4.35 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 11.30 (1H, s).

実施例 252

1 - {5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 4 - イルスルファニル] - チオフェン - 2 - イル} - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

実施例 246 と同様にして 4 - (5 - アミノ - チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (1.18 mg) とチアゾール - 2 - イル - カルバミック アシッド フェニルエステル (7.7 mg) より、表記化合物 (4.5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 - 3.78 (2H, m), 4.40 - 4.42 (2H, m), 6.76 - 6.79 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

製造例 252 - 1

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル

製造例 226 - 1 と同様にして 6 - シアノ - 7 - メトキシエトキシ - 1H - キノリン - 4 - オン (1.0 g) から表記化合物 (9 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 - 3.77 (2H, m), 4.31 - 4.34 (2H, m), 7.16 - 7.19 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.86 (1H, s), 12.84 (1H, br s).

製造例 252 - 2

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 (5 - ニトロチオフェン - 2 - イルスルファニル) キノリン - 6 - カルボニトリル

製造例 226 - 2 と同様の手法により、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル (7.1 g) および

2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (6.3 g) から表記化合物 (2.2 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=4.4Hz), 7.68 (1H, d, J=4.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=4.4Hz), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=4.8Hz).

製造例 252-3

4-〔5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファニル〕-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル

製造例 226-3 に従い 7-(2-メトキシエトキシ)-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボニトリル (2.2 g) から表記化合物 (0.93 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=3.6Hz), 6.37 (2H, t, br s), 6.86 (1H, d, J=4.8Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.61 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=4.8Hz).

実施例 253

1-〔5-〔6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルスルファニル〕チオフェン-2-イル〕-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 252 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル (3.0 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトより表記化合物 (2.4 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.12 (2H, t, J=9.2Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.97 (1H, br s), 10.23 (1H, br s).

実施例 254

1-〔5-〔6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルスルファニル〕チオフェン-2-イル〕-3-(3-フルオロフェニル)ウレア

実施例 252 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファ

ニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - キノリン-6-カルボニトリル (3.0 mg) と 3-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物 (2.0 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=4.0Hz), 6.81 (1H, d, J=4.8Hz), 6.78 -6.85 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.40 -7.45 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.18 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

実施例 255

1 - {5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-4 - イルスルファニル] チオフェン-2 - イル} - 3 - シクロプロビルウレア

実施例 252 と同様の手法により、4 - (5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - キノリン-6-カルボニトリル (3.5 mg) とシクロプロビルアミンから表記化合物 (1.5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.46 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=4.0Hz), 6.77 (1H, d, J=4.8Hz), 6.79 -7.84 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.62 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=4.8Hz), 9.93 (1H, br s).

実施例 256

1 - {5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-4 - イルスルファニル] チオフェン-2 - イル} - 3 - (2 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 252 と同様にして 4 - (5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-6-カルボニトリル (3.8 mg) と 2-フルオロフェニル イソシアネートから、表記化合物 (1.5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43

(2H, m), 6.72 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.02 -7.08 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.99-8.04 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.74-8.78 (1H, m), 10.45 (1H, brs).

実施例 257

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - フェニルウレア

実施例 252 と同様にして 4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (3.8 mg) とフェニル イソシアネートから表記化合物 (1.2 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 6.81 (1H, d, J=4.8Hz), 6.97 -7.01 (1H, m), 7.28 (2H, t, J=7.6Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.94 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

実施例 258

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 252 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (3.0 mg) と 2 , 4 - ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (1.8 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.35 (3H, s), 3.74 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.01 -7.08 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.89 -7.97 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.73 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 259

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルス

ルファニル] チオフェン-2-イル} - 3 - (バラートリル) ウレア

実施例252と同様の手法により、4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル(30mg)とバラートリル イソシアネートから表記化合物(28mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.08 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.81 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

実施例2601-[5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルスルファニル]-チオフェン-2-イル} - 3 - (3-シアノフェニル) -ウレア

実施例252と同様の手法により、4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル(30mg)と3-シアノフェニル イソシアネートから表記化合物(33mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.70 -7.73 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.30 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例2611-[5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルスルファニル]-チオフェン-2-イル} - 3 - (4-シアノフェニル) ウレア

実施例252と同様の手法により、4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル(30mg)と4-シアノフェニル イソシアネートから表記化合物(28mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43

(2H, m), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.48 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 6 2

N-[4-[(7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノ-4-キノイル)オキシフェニル(-N'-(4-シクロプロビル)ウレア]

実施例 2 4 9-4 と同様の手法により、7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)キノリン (380 mg) から表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, J=8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

製造例 2 6 2-1

7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)キノリン

公知の方法で得られる4-クロロ-7-メトキシエトキシ-6-シアノキノリン (800 mg) から、製造例 3 9 5-1 と同様の手法により表記化合物 (380 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 5.46 (2H, br s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.24 (1H, d, J=2.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 2 6 3

(4-[4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミックアシッドベンジルエステル

実施例 1 0 と同様にして [4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミックアシッドベンジルエステル (330

mg)、4-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物 (380 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 -7.49 (8H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.80 (1H, br s), 8.87 (1H, br s), 8.98 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 6 3 - 1

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2.58 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、ベンジルアルコール (3.29 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (2.51 ml) およびトリエチルアミン (1.63 ml) を加え、95°Cで5時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さをN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチル アセテイト-メタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (2.03 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=7.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.39 -7.43 (5H, m), 7.74 -7.81 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

製造例 2 6 3 - 2

(4-クロロー-7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2 g) を塩化チオニル (20 ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混液に加え2時間加熱還流した。反応終了後塩化チオニルを留去し、さらにトルエンを加えて濃縮する作業を3回繰り返して記化合物 (2.4 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.26 -7.49 (6H, m), 7.55 (1H, d, J=5.2Hz), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s), 9.12 (1H, br s).

製造例 2 6 3 - 3

〔4-（4-アミノフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-イル〕カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例7と同様にして（4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル）カルバミック アシッド ベンジル エステル（2.4g）と4-ニトロフェノール（2.07g）から4-フェノキシキノリン体（465mg）を得た。この4-フェノキシキノリン体（450mg）を製造例8と同様にして還元し、表記化合物（330mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 5.15 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 6.90 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29-7.46 (6H, m), 8.45 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s), 8.95 (1H, s).

実施例 2 6 4

1-〔4-（6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ）フェニル〕-3-（4-フルオロフェニル）ウレア

〔4-〔4-〔3-（4-フルオロフェニル）ウレイド〕フェノキシ〕-7-メトキシキノリン-6-イル〕カルバミック アシッド ベンジル エステル（100mg）をテトラヒドロフラン（10ml）-メタノール（10ml）の混液に溶解し、10%パラジウム-カーボン（10mg）を加え1気圧水素ガス雰囲気下室温にて7時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して、表記化合物（60mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07-7.15 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.43 -7.48 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, d, J=5.2Hz), 8.83 (1H, br s), 8.87 (1H, br s).

実施例 2 6 5

N-〔4-〔4-〔3-（4-フルオロフェニル）ウレイド〕フェノキシ〕-7

ニメトキシキノリン-6-イル) アセタミド

1 - [4 - (6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ) フェノキシ] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア (50 mg) をピリジン (5 ml) に溶解し、無水酢酸 (0.5 ml) を加え 12 時間室温で放置した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=5.6Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.6Hz), 8.78 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 9.45 (1H, s).

実施例 2 6 6N - (4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 - ニメトキシキノリン-6-イル) メタンスルfonylamido

1 - [4 - (6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ) フェノキシ] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア (50 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.3 ml) およびメタンスルfonyルクロリド (1.4 μl) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチル アセテイト-メタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (13 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.05 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 -7.48 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 9.31 (1H, br).

実施例 2 6 7(4 - {3 - フルオロ-4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 - ニメトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジルエステル

実施例 10 と同様にして [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (166 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物 (180 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.29-7.41 (4H, m), 7.42-7.49 (5H, m), 8.20 (1H, t, J=8.8Hz), 8.52 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62-8.64 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.12 (1H, br s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 267-1

[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミック アシッド ベンジル エステル (1.58 g) を 1-メチル-2-ピロリドン (5 mL) に加え、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (0.87 g) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL) を加え 130°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、エチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さを N H シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチルアセテイト) で溶出し、表記化合物 (188 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.50 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 8.26 (1H, t, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 9.04 (1H, br s).

製造例 267-2

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例 10 と同様の手法により、[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エ

ステル (188 mg) をエタノール、水の混液中、鉄および塩化アンモニウムを用いて還元し、表記化合物 (170 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 5.18 (4H, br s), 6.40 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, J=12Hz), 7.29-7.46 (6H, m), 8.47 (1H, d, J=5.2Hz), 8.63 (1H, s), 8.95 (1H, br s).

実施例 268

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 264 と同様にして [4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (180 mg) から表記化合物 (125 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.45 (2H, br s), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, t, J=9.2Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2Hz), 8.58 (1H, br s), 9.10 (1H, br s).

実施例 269

N-(4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)アセタミド

実施例 265 と同様の手法により、1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (60 mg) から表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8Hz, J=12Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62 (1H, br s), 8.96 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.45 (1H, br s).

実施例 270

{4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミック アシッド ベンジル エ

ステル

実施例224と同様にして【4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル】カルバミックアシッドベンジルエステル(100mg)とチアゾリル-2-イルカルバミックアシッドフェニルエステル(79mg)をジメチルスルフォキシド(1ml)中80°Cで加熱し、表記化合物(38mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=3.6Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 8.20 (1H, t, J=9.2Hz), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s), 9.00 (1H, br s), 9.04 (1H, br), 10.83 (1H, brs).

実施例2711-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

{4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミックアシッドベンジルエステル(100mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)とチオアニソール(0.1ml)の混液に加え、60°Cで2時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残さをN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒(エチルアセテイド-メタノール=10-1)で溶出し、表記化合物(23mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.47 (2H, br s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=3.6Hz), 8.13 (1H, t, J=8.8Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2Hz), 8.97 (1H, br), 10.80 (1H, br).

実施例272N-[4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル]アセタミド

実施例265と同様にして1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア(15mg)から、表記化合物(4mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=3.6Hz), 7.34 -7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=9.2Hz), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.95 -8.98 (1H, m), 9.07 (1H, br), 9.45 (1H, br s).

実施例 273

N-[4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル]メタンスルfonyアミド

実施例 266 と同様にして 1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア (50mg) から、表記化合物 (5mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.06 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=3.2Hz), 7.49 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2Hz), 8.57 (1H, d, J=5.2Hz), 9.02 (1H, br s), 9.32 (1H, br s), 10.78 (1H, br s).

実施例 274

{4-[4-(シクロプロビルウレイド)-3-フルオロフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 224 と同様にして [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル (100mg) とシクロプロビルカルバミック アシッド フェニル エステル (64mg) をジメチルスルfonyキシド (0.7ml) 中、85°Cで5時間40分加熱攪拌し、表記化合物 (11mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 3.95 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77-6.80 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.23-7.45 (7H, m), 8.16 (1H, t, J=9.2Hz), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=5.2Hz), 8.63 (1H, s), 8.97 (1H, s).

実施例 275

N-[4-[4-(シクロプロビルウレイド)3-フルオロフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル]アセタミド

実施例 264 と同様にして [4-[4-(シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッドベンジル エステル (1.1 mg) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) とチオアニソール (0.5 ml) の混液で 60°C 加熱攪拌し脱ベンジル化した。得られたアミノ体を実施例 265 と同様にアセチル化し、表記化合物 (2 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.40 (2H, m), 0.58-0.63 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.46-2.55 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.44 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.41 (1H, s), 8.15 (1H, t, J=8.8Hz), 8.17 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J=5.2Hz), 8.93 (1H, s), 9.42 (1H, s).

実施例 276

4-[4-(シクロプロピルウレイド)-2-メチルフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

実施例 11 と同様にして [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-3-メチルフェニル]カルバミック アシッド フェニル エステル (100 mg) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (61 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, d, J=5.2Hz), 6.41-6.47 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.27-8.42 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 276-1

4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

製造例 458-1 と同様にして 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド (1 g) と 4-アミノ-2-メチルフェノール

から表記化合物 (430 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.06 -5.09 (2H, m), 6.27 (1H, d, J=5.2Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.4Hz), 6.54 (1H, d, J=2.8Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

製造例 276-2

〔4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル〕カルバミック アシッド フェニル エステル

製造例 17 と同様にして 4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド (330 mg) とクロル炭酸フェニルから表記化合物 (112 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.30 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19-7.55 (9H, m), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 10.33 (1H, br s).

実施例 277

1-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 10 と同様の手法により、4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン (90 mg) と 3-フルオロフェニル イソシアネイトから表記化合物 (118 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.74-6.80 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=7.6Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, d, m), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 8.31 (1H, s), 8.63-8.66 (1H, m), 8.82 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 277-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ

〔2, 3-d〕ビリミジン

製造例7と同様にして、4-クロロ-6-(ビリジン-2-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ビリミジン(0.8g)とニトロフェノール(1.45g)から表記化合物(1.0g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.33 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=4.8Hz, J=7.2Hz), 7.59 (2H, d, J=9.2Hz), 7.88-7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=7.2Hz), 8.33 (2H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=4.8Hz), 12.92 (1H, br s).

製造例2 7 7-24-(6-(ビリジン-2-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ビリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン

製造例8と同様にして4-(4-ニトロフェノキシ)-6-(ビリジン-2-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ビリミジン(1.0g)から、表記化合物(0.4g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.06 (2H, br s), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.32-7.36 (1H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=4Hz), 12.71 (1H, br s).

実施例2 7 81-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-(ビリジン-2-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ビリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例10と同様にして、4-(6-(ビリジン-2-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ビリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(120mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=7.2Hz, J=7.6Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.64-8.66 (1H, m), 8.73 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).

実施例2 7 9

1-[4-[(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例224と同様にして4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と(チアゾール-2-イル)カルバミックアシッドフェニルエステル(116mg)をジメチルスルフォキシド(2.5ml)中、80°Cで1時間加熱攪拌し、表記化合物(110mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, s), 7.34-7.40 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87-7.93 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.63-8.67 (1H, m), 9.06 (1H, br s), 12.79 (1H, br s).

実施例280

1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例10と同様の手法により、2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(110mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.07-7.16 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.33-7.38 (2H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.53-8.56 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m), 9.08 (1H, br s), 12.83 (1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例280-1

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

製造例7と同様にしてWO 97 0 2 2 6 6, PCT/EP96/02728に記載の4-クロロ-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.7g)とフルオロニトロフェノール(0.95g)から表記化

合物（0.75g）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.34-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.4Hz, J=12.4Hz), 7.89-7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.0Hz), 8.28 (1H, t, J=8.8Hz), 8.41 (1H, s), 8.65-8.68 (1H, m), 12.96 (1H, br s).

製造例 280-2

2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン

製造例8と同様の手法により4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(750mg)から表記化合物(450mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.10 (2H, br s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=7.6Hz), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=4.4Hz), 12.75 (1H, br s).

実施例 281

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例10と同様にして2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と3-フルオロフェニルイソシアネイトから、表記化合物(30mg)を固体とて得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.76-6.83 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27-7.39 (4H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.87-7.94 (1H, m), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, s), 8.61-8.65 (1H, m), 8.66 (1H, br d, J=4.0Hz), 9.27 (1H, br s), 12.83 (1H, br s).

実施例 282

1-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 224 と同様の手法により、2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と(チアゾール-2-イル)カルバミックアシッドフェニルエステル(109mg)から表記化合物(100mg)を固体として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.07-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.35-7.44 (3H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.66 (1H, br d, J=4.0Hz), 8.99 (1H, br), 10.81 (1H, brs), 12.83 (1H, brs).

実施例 283

1-シクロプロビル-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 224 と同様にして 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(75mg)とシクロプロビルカルバミックアシッドフェニルエステル(66mg)から、表記化合物(15mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.4Hz), 7.01-7.05 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.62-8.66 (1H, m), 12.79 (1H, br s).

実施例 284

7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 454 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル(0.73g)から表記化合物(0.56g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.61-2.72 (4H, m), 2.44-2.58 (6H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=6.0Hz, J=10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.02 (1H, br s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=1.6Hz, J=8.4Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 284-1

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-2-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル

(2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルfonylatoを用い、実施例7と同様の手法により、4-(1H-インドール-5-イロキシ)-2-(ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル(1g)から表記化合物(0.73g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (1H, dd, J=2.4Hz, J=4.8Hz), 2.91 (1H, t, J=4.8Hz), 3.44-3.49 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.44 (1H, d, J=5.2Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

実施例 285

5-[6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ビロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリックアシド シクロプロピルアミド

7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ビロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル(0.56g)をトリエチルシリルクロリドとイミダゾールを用いてシリルエーテル化し、目的物を0.48g得た。実施例310と同様の手法により、トリエチルシリルエーテル体(0.2g)からアミド体を得、酢酸、テトラヒドロフラン、水の混合液中50°Cで脱保護し表記化合物(35mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (3H, m), 6.55 (1H, d, J=5.6Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=3.6Hz), 8.32 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.74 (1H, d, J=5.6Hz), 8.87 (1H, s).

実施例 286

5-〔6-シアノ-7-(3-(ビロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ〕インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ビロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル(150 mg) から表記化合物(35 mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, d, J=6.8Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.33 (2H, d, J=6.4Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.23 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 287

5-〔6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ〕インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様に、4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル(450 mg)から表記化合物(210 mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.71-0.77 (2H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 287-1

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 309 と同様にして 4-クロロ-7-メトキシエトキシ-6-シアノキ

ノリン (1.0 g) と 5-ヒドロキシインドールから表記化合物 (0.8 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6Hz), 6.45-6.49 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6Hz), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

実施例 2.8.8

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (1.98 g) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジンの塩酸塩から表記化合物 (1.27 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.42-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2Hz), 4.32 (2H, t, J=6.4Hz), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

実施例 2.8.9

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリックアシッド(チアゾール-2-イル)アミド

実施例 3.1.2 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル (2.0 mg) から表記化合物 (1.55 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66-1.76 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.52-2.61 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 4.34 (2H, t, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95 (1H, d, J=4.4Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=4.4Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=3.6Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, d, J=8.8Hz), 8.81

(1H, s).

実施例 290

5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル)アミド

実施例 312 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (31 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.77-3.80 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.06-8.13 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69-8.77 (1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 291

5-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド

実施例 310 と同様にして 5-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)インドール (4.5 g) と (2-フルオロエチル)カルバミックアシッド フェニル エステルから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.54-3.61 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.53 (1H, t, J=4.8Hz), 4.65 (1H, t, J=4.8Hz), 5.45 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=3.6Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, t, J=5.2Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 292

5-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド

製造例 21 と同様の手法により、5-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド (3 g) からトリフルオロ酢酸を用いて表記化合物 (2.1

7 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 4.53 (1H, t, J=5.2Hz), 4.65 (1H, t, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98 (1H, d, J=3.6Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, t, J=5.2Hz), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 2.9.3

5-[6-シアノ-7-(ビペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-4-イロキシ】インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド

実施例 3.0.1 と同様にして 5-[6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ】インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド (1 g) と 4-プロモエチルビペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから tert-ブトキシカルボニル体 (1.50 mg) を得た後、トリフルオロ酢酸で tert-ブトキシカルボニル基を脱保護して表記化合物 (9.7 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.48-1.61 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.22 (2H, d, J=6.4Hz), 4.53 (1H, t, J=5.2Hz), 4.65 (1H, t, J=5.2Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=4.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, t, J=5.6Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 2.9.4

5-[6-シアノ-7-(1-(メチルビペリジン-4-イル)メトキシ)キノリン-イロキシ】インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド

実施例 3.0.2 と同様にして 5-[6-シアノ-7-(ビペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-イロキシ】インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド (9.7 mg) から表記化合物 (3.5 mg) を得た。

体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.52-1.61 (2H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.30 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (1H, t, J=5.2Hz), 4.80 (1H, t, J=5.2Hz), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 6.88 (1H, d, J=4.0Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=4.0Hz), 8.51 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, t, J=5.2Hz), 8.83 (1H, d, J=5.2Hz), 8.94 (1H, s).

実施例 2.9.5

5-〔6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ〕インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 3.1.0 と同様にして 7-(メトキシエトキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100mg) から表記化合物 (77mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 3.28-3.33 (2H, m), 3.37 (1H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.6Hz), 8.24 (1H, d, J=5.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 2.9.6

7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.8g) と 3-ジエチルアミノプロピルクロリドから表記化合物 (0.46g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.88-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=6.8Hz), 4.30 (2H, t, J=6.0Hz), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.45-6.48 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

実施例 2975-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様の手法により、7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル(230mg)から表記化合物(35mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2Hz), 3.29-3.37 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.6Hz), 8.24 (1H, t, J=5.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 2985-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル(0.5g)から表記化合物(0.21g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=6.8Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=3.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 2995-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル(1

0.0 mg) から表記化合物 (3.1 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.85 -1.99 (4H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 3.01-3.48 (8H, m), 4.39 (2H, t, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=3.6Hz), 8.28 (1H, t, J=5.2Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3.0.0

5-〔6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ〕インドール-1-カルボキシリック アシド (チアゾール-2-イル)アミド

実施例 3.1.2 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (8.0 mg) から 表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 1.93 -2.01 (2H, m), 2.59 (4H, q, J=7.2Hz), 2.72 (2H, t, J=6.8Hz), 4.33 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 6.98 (1H, d, J=4.0Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=4.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=3.6Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, d, J=8.8Hz), 8.81 (1H, s).

実施例 3.0.1

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-(ビペリジン-4-イル)メチルオキシキノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (0.25 g, 0.5015 mmol) をエタノール (2 ml), テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、室温で濃塩酸 (0.2 ml) を加え、そのまま 17 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルによるカラ

ムクロマトグラフィー（酢酸エチル・メタノール系）にて精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（15 mg, 0.0376 mmol, 7.51%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23-1.29 (2H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.95 (1H, brs), 2.48-2.55 (2H, m), 2.97-3.00 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 301-1

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-クロロキノリン（23 g, 78.03 mmol）をN-メチルピロリドン（15.8 ml）に懸濁させ、5-ヒドロキシインドール（12.5 g, 83.64 mmol），ジイソプロピルエチルアミン（15.8 ml）を加え、150°Cで10時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水、テトラヒドロフランを加え、結晶を完全に溶解させた。テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・テトラヒドロフラン系）にて精製し、濃塩酸（0.2 ml）を加え、そのまま17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテル・ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（12.5 g, 31.93 mmol, 40.92%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42-7.46

(4H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 11.29 (1H, s).

製造例 301-2

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン

7-ベンジルオキシー-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン (3 g, 7 6 6 4 2 mmol) をテトラヒドロフラン (2 5 0 m l) に溶解し、10% バラジウム-カーボン粉末 (5 0 0 mg, 含水晶) を加え、水素雰囲気下室温で 1 1 時間攪拌した。10% バラジウム-カーボン粉末 (3 0 0 mg, 含水晶) を追加し、水素雰囲気下室温で 9 時間攪拌した後、さらに 10% バラジウム-カーボン粉末 (2 0 0 mg, 含水晶) を追加し、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾去し、これをエタノールで洗浄した後、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール = 3 : 1 で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (1. 8 2 g, 6. 0 4 0 2 mmol, 79. 1 2 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.34 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.46 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.40 -7.46 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.70 (1H, s), 11.29 (1H, s), 11.58 (1H, s).

製造例 301-3

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン (1. 7 2 g, 5. 7 0 8 4 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 0 m l) に溶解し、炭酸カリウム (0. 8 7 g, 6. 2 7 9 2 mmol), tert-ブチル 4-ブロモメチルビペリジン-1-カルボキシレート (1. 7 5 g, 6. 2 7 9 2 mmol) を加え、70°Cで 7 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）にて精製し、得られた黄色油状物に酢酸エチル・エタノール・ヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール = 10 : 1 で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (1.786 g, 3.3852 mmol, 59.30%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.06(1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02(2H, n), 4.17(2H, d, J = 6.4 Hz), 6.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.49(1H, s), 6.98(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.44-7.46(2H, m), 7.51(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79(1H, s), 11.30(1H, s).

実施例 3 0 2

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (3.0 mg, 0.0753 mmol) をテトラヒドロフラン (2.5 ml), メタノール (2.5 ml) に溶解し、酢酸 (0.009 ml), ホルマリン水溶液 (0.047 ml, 0.5648 mmol, 12 N) を加えた。さらに室温でソジウムシアノボロハイドライド (1.0 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 10 : 1）にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させた。結晶を濾取し、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (7 mg, 0.0170 mmol, 22.54%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.44 (2H, m), 1.76-1.91 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 4.14 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.44-7.46 (2H, m),

7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.78 (1H, s), 11.31 (1H, s).

実施例 3 0 3

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (180 mg, 0.0753 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、室温で 0.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、得られたアモルファスにエタノールを加えて結晶化させた。これをヘキサンで希釈した後結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (132 mg, 0.2811 mmol, 88.96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50-1.59 (2H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.21 (1H, brs), 2.93-2.99 (2H, m), 3.28-3.37 (4H, m), 4.22 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.42 (1H, brs), 8.69 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.81 (1H, s).

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例 3 0 3-1

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (350 mg, 0.7062 mmol), フェニル-N-エチルカルバメート (140 mg) を用いて用いて実施例 3 1 0 と同様の反応により、無色結晶として標題

化合物 (180 mg, 0.3160 mmol, 44, 74%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18-1.35 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98-4.02 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.22 (1H, brs), 8.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 304

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (122 mg, 0.2598 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行った後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (28 mg, 0.0579 mmol, 22.29%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.47 (2H, m), 1.78-1.93 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 3.33-3.37 (2H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.25 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 305

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (965 mg, 1.6590 mmol) を用いて実施例

301と同様にして、淡黄色結晶として標題化合物 (962 mg, quant.)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.60-0.64(2H, m), 0.71-0.74(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.96-2.00(2H, m), 2.21(1H, m), 2.75-2.81(1H, m), 2.90-2.98(2H, m), 3.28-3.36(2H, m), 4.21(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2, 4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64(1H, s), 7.92(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.33(1H, m), 8.36(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51(1H, brs), 8.69(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81(1H, s).

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例 305-1

6-シアノ-4-(1-シクロプロビルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン(1.0 g, 2.0056 mmol), フェニル N-シクロプロビルカルバメート(426 mg)を用いて用いて実施例310と同様の反応により、淡赤色結晶として標題化合物 (965 mg, 1.6590 mmol, 82.72%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.21-1.33(2H, m), 1.40(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.07(1H, m), 2.40-2.70(3H, m), 3.95-4.15(2H, m), 4.18(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.48(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59(1H, s), 7.90(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.29(1H, brs), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79(1H, s).

実施例 306

6-シアノ-4-(1-シクロプロビルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロビルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (862 mg,

1. 7900 mmol) を用いて実施例302と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (335 mg, 0.6760 mmol, 37.76%) を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.76-1.91(5H, m), 2.16(3H, s), 2.74-2.82(3H, m), 4.15(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.47(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58(1H, s), 7.90(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.78(1H, s).

実施例307

6-シアノ-7-[(ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (220 mg, 0.3522 mmol) を用いて実施例301と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (114 mg, 0.2136 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.22 (1H, brs), 2.93-2.99 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.10-8.67 (1H, brs), 8.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.83 (1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例307-1

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (3

0.0 mg, 0.6017 mmol), 水素化ナトリウム (51 mg, 1.2636 mmol, 60% in oil), フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート (146 mg, 0.6619 mmol) を用いてを実施例312と同様の反応により、淡黄色結晶として標題化合物 (220 mg, 0.3522 mmol, 58.53%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21-1.33 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (1H, s).

実施例308

6-シアノ-7-[(1-メチルビペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-7-[(ビペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン (104 mg, 0.1982 mmol) を用いて実施例302と同様の反応を行い、N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10 : 1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (38 mg, 0.0705 mmol, 35.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.93-2.96 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.83 (1H, s).

実施例309

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシ

キノリン

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (2.0 g, 8.45 mmol), 5-ヒドロキシインドール (1.68 g), ジイソプロピルエチルアミン (2.2 mL), N-メチルピロリドン (2.2 mL) を混合し、150°C で5時間加熱攪拌した。放冷後一部固化した反応溶液をジメチルスルホキシドに溶解した後、NHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに（酢酸エチル-メタノール系）にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 5 で結晶を洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として標題化合物 (1.291 g, 3.8698 mmol, 45.79%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.46(1H, brs), 6.98(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.43-7.45(2H, m), 7.48(1H, s), 7.51(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.58(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74(1H, s), 11.29(1H, s).

実施例 3 1 06-カルバモイル-4-[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 mg, 0.3 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (12 mg, 0.3 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。これにフェニル-N-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (84 mg, 0.1718 mmol, 57.28%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, J, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.23(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz),

7.39-7.49(1H, m), 7.51(1H, s), 7.50-7.58(2H, m), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.11(1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.32(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.62(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.73(1H, s), 10.03(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 0 - 1

フェニル N-(2, 4-ジフルオロフェニル)カルバメート

2, 4-ジフルオロアニリン(10ml, 9.8, 2.1mmol)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、これに室温でビリジン(8.7ml, 108, 33mmol)を加え、攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(13.6ml, 108, 33mmol)を15分かけて滴下し、その後室温で24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、薄紫色結晶として標題化合物(21.00g, 84.26mmol, 85.80%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.05-7.12(1H, m), 7.19(2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.24(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.33(1H, m), 7.41(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.59-7.68(1H, m), 9.91(1H, brs).

実施例 3 1 1

6-カルバモイル-4-[1-(4-ジフルオロフェニルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(100mg, 0.3mmol), フェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート(8.6mg)を用いて実施例3 1 0と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物(60mg, 0.1275mmol, 42.51%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.79(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67(2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.8 Hz), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.13(1H,

d, J = 3.6 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.62(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73(1H, s), 10.16(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 1 - 1

フェニル N-(4-ジフルオロフェニル)カルバメート

4-フルオロアニリン(5ml, 52.78mmol)を用いて製造例310-1と同様の方法により、薄紫色結晶として標題化合物(10.031g, 43.38mmol, 82.19%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.13-7.27(5H, m), 7.39-7.44(2H, m), 7.48-7.52(2H, m), 10.26(1H, s).

実施例 3 1 2

6-カルバモイル-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

水素化ナトリウム(50mg, 1.2524mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に懸濁させ、ここに室温でフェニル N-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート(79mg, 0.3150mmol)、ついで6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(200mg, 0.5964mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。これに反応溶液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム(ヘキサン-テトラヒドロフラン系)に付した。得られた結晶を1滴のジメチルスルホキシドで温らせた後にエタノールに懸濁後結晶を濾取、エタノールで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物(138mg, 0.3003mmol, 50.36%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09(1H, d, J = 4.4 Hz), 7.20(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.47(1H, d, J = 4.4 Hz), 7.51(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.08(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.62(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.67(1H,

d, $J = 8.8$ Hz), 8.74(1H, s), 13.16(1H, s).

実施例 3 1 3

6-カルバモイル-4-（1-シクロプロビルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ）-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-（1H-インドール-5-イルオキシ）-7-メトキシキノリン（100 g, 0.3 mmol), フェニル N-（4-フルオロフェニル）カルバメート（56 mg) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物（35 mg, 0.0840 mmol, 28.02%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.62(2H, m), 0.73(2H, m), 2.78(1H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.68(1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.18(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.50(2H, m), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 7.89(1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.30(1H, s), 8.34(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.72(1H, s) .

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 3-1

フェニル N-シクロプロビルカルバメート

シクロプロビルアミン（3 ml, 4.3. 29 mmol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 2 に懸濁、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 2 で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（5.832 g, 32.91 mmol, 76.03%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.60-0.65(2H, m), 0.76-0.80(2H, m), 2.69(1H, brs), 5.23(1H, brs), 7.13(2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.19(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35(2H, t, $J = 7.6$ Hz).

実施例 3 1 4

6-カルバモイル-4-〔1-（2-フルオロエチルカルバモイル）1H-インドール-5-イルオキシ〕-7-メトキシキノリン

実施例 3 1 5

4-〔1-（2-フルオロエチルカルバモイル）1H-インドール-5-イルオ

キシ] - 6 - (2-フルオロエチルウレイドカルバモイル) - 7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-[1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン (800 mg, 2.3998 mmol), 水素化ナトリウム (104 mg, 2.5918 mmol), フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメート (483 mg, 2.6398 mmol) を用いて実施例310と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、原料を取り除いた後、得られたものを更に NH-シリカゲルに吸着させ、 NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、低極性、高極性それぞれの化合物を結晶として得た。これらをそれぞれエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈した。結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として低極性化合物 4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(2-フルオロエチルウレイドカルバモイル)-7-メトキシキノリン (49 mg, 0.0958 mmol, 3.99%) を、また、淡黄色結晶として高極性化合物 6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン (632 mg, 1.4961 mmol, 62.34%) を得た。

低極性 (実施例315)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.59(4H, m), 4.01(3H, s), 4.47(1H, m), 4.53(1H, m), 4.59(1H, m), 4.65(1H, m), 6.46(1H, d, J = 4.4 Hz), 6.73(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53(2H, s), 7.97(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.50(1H, m), 8.51(1H, s), 8.63(1H, m), 8.64(1H, d, J = 4.4 Hz), 10.62(1H, s).

高極性 (実施例314)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, dt, J = 5.0 Hz, 5.0 Hz), 3.63(1H, dt, J = 5.0 Hz, 5.0 Hz), 4.02(3H, s), 4.53(1H, t, J = 5.0 Hz), 4.65(1H, t,

$J = 5.0$ Hz), 6.43(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.73(1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.19(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.98(1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.35(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49(1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.72(1H, s).

なお、出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 4 - 1

フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメート

2-フルオロエチルアミン(0.5 g, 5.0321 mmol)をジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、室温でビリジン(0.87 ml, 10.5674 mmol)を加えて攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.67 ml, 5.2837 mmol)を滴下し、滴下終了後室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)で精製し、淡黄色結晶として標題化合物(0.797 g, 4.3509 mmol, 86.46%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.55(1H, q, $J = 4.8$ Hz), 3.62(1H, q, $J = 4.8$ Hz), 4.51(1H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.62(1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.39(1H, brs), 7.13(2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.21(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.37(2H, t, $J = 7.6$ Hz).

実施例 3 1 6

6-カルバモイル-4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン

実施例 3 1 7

4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-エチルウレイドカルバモイル-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(1.2 g, 3.6141 mmol), フェニル N-4-エチルカルバメート(822 mg, 4.9761 mmol), 水素化ナトリウム(195 mg, 4.8799 mmol)を用いて実施例310と同様の反応を行い、無色結晶としてそれぞれ低極性化合物4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-

5-イルオキシ) - 6-エチルウレイドカルバモイル-7-メトキシキノリンを (105 mg, 0.2208 mmol, 6.11%)、高極性化合物 6-カルバモイル-4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (506 mg, 1.2511 mmol, 34.62%) を得た。
低極性 (実施例 317)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.11(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.23(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.29(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.01(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.24(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.2 Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 316)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.32(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.23(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 316-1

フェニル N-エチルカルバメート

エチルアミン塩酸塩 (20.3 g, 0.25 mol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (33.33 g, 0.2018 mol, 80.71%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.21(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.31(2H, m), 5.02(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 318

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-イ

ンドール-5-イルオキシ)キノリン実施例 3197-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(400mg, 1.2mmol), フェニル-N-ノルマルプロピルカルバメート(237mg, 1.3199mmol), 水素化ナトリウム(55mg, 1.3199mmol)を用いて実施例310と同様の方法により、淡黄色結晶としてそれぞれ低極性化合物7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリンを(49mg, 0.0973mmol, 8.11%)、高極性化合物6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-ノルマルプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン(218mg, 0.5210mmol, 43.41%)を得た。

低極性(実施例319)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89(3H, t, J = 7.2 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51(2H, q, J = 7.2 Hz), 1.59(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.18(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.25(2H, t, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s) 7.95(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22 (1H, m), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47(1H, brs), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.2 Hz), 10.45(1H, s).

高極性(実施例318)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.24(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.49(1H, brs), 7.95(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.23(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 318-1フェニル N-(n-プロピル)カルバメート

n-プロピルアミン (4. 1 ml, 5.0 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.502 g, 25.12 mmol, 50.24%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 0.86(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41-1.50(2H, m), 3.00(2H, q, J = 6.8 Hz), 7.06(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.17(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.36(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.72(1H, m).

実施例 3206-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]キノリン実施例 3217-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(1-メチル)エチルウレイドカルバモイルキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (400 mg, 1.2 mmol), フェニル N-(1-メチル)エチルカルバメート (237 mg), 水素化ナトリウム (55 mg, 1.3199 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、淡黄色結晶として低極性化合物 7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(1-メチル)エチルウレイドカルバモイルキノリン (6.2 mg, 0.1231 mmol, 10.26%) を、また、無色結晶として高極性化合物 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]キノリン (309 mg, 0.7384 mmol, 43.41%) を得た。

無色結晶として標題化合物 (60 mg, 0.1275 mmol, 61.54%) を得た。

低極性 (実施例 321)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17(6H, d, J = 5.8 Hz), 1.22(6H, d, J = 5.8 Hz), 3.88(1H, m), 4.01(3H, s), 4.03(1H, m), 6.45(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 7.50(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.98(1H, s), 7.99(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.33(2H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.4 Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 3 2 0)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23(6H, d, J = 6.4 Hz), 4.00(1H, m), 4.33(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.97(1H, s), 7.99(1H, d, J = 3.5 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 0 - 1

フェニル N-(i so-プロビル) カルバメート

i-プロビルアミン (4.3 ml, 5.0 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (5.105 g, 28.48 mmol, 56.97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 1.01(6H, d, J = 6.4 Hz), 3.58-3.67(1H, m), 7.07(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.65(1H, m).

実施例 3 2 2

4-(1-ノルマルブチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-カルバモイル-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (3.35 g, 1.0 mmol), フェニル N-ノルマルブチルカルバメート (2.13 mg, 1.1 mmol), 水素化ナトリウム (4.4 mg, 1.1 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (2.03 mg, 0.4694 mmol, 46.94%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.36(2H, m), 1.55(2H, m), 3.29(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50 ~ 7.52(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22(1H, t, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 2 - 1

フェニル N-(n-ブチル)カルバメート

n-ブチルアミン (4.9 ml, 5.0 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、無色油状物として標題化合物 (8.11 g, 41.97 mmol, 71.97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 ~ 1.45(2H, m), 1.52 ~ 1.60(2H, m), 3.27(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.2 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.2 Hz).

実施例 3 2 3

6-カルバモイル-4-[1-(1,1-ジメチルエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (3.35 mg, 1.0 mmol), フェニル N-(1,1-ジメチルエチル)カルバメート (2.13 mg, 1.1 mmol), 水素化ナトリウム (4.4 mg, 1.1 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (2.25 mg, 0.5203 mmol, 52.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42(9H, s), 4.02(3H, s), 6.41(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.65(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.15(1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.50(2H, s), 7.63(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.95(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.26(1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.73(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 3 - 1

フェニル N-(t-ブチル)カルバメート

t-ブチルアミン(5.3ml, 50mmol)を用いて製造例310-1と同様の方法により、ピンク色結晶として標題化合物(3.910g, 20.23mmol, 40.46%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26(9H, s), 7.05(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.16(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.53(1H, s).

実施例3246-カルバモイル-4-[1-(3-フルオロプロピルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(280mg, 0.8349mmol), フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート(181mg, 0.9184mmol), 水素化ナトリウム(37mg, 0.9184mmol)を用いて実施例310と同様の方法により、無色結晶として標題化合物(105mg, 0.2406mmol, 28.82%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.89-2.03(2H, m), 3.39(2H, m), 4.02(3H, s), 4.49(1H, t, J = 6.0 Hz), 4.61(1H, d, J = 6.0 Hz), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.32(1H, t, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例324-1フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート

3-フルオロプロピルアミン塩酸塩(0.92g (wet), 8.10mmol)を用いて製造例310-1と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製することにより、ピンク色結晶として標題化合物(0.470g, 2.3832mmol, 29.42%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.96(1H, m), 2.03(1H, m), 3.44(2H, q, J =

6.4 Hz), 4.54(1H, t, J = 5.6 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.6 Hz), 5.22(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 2 5

6-カルバモイル-4-[1-(3-クロロプロビルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-クロロプロビル)カルバメート(197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム(37 mg, 0.9184 mmol)を用いて実施例310と同様の方法により、無色結晶として標題化合物(136 mg, 0.3003 mmol, 35.97%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03(2H, q, J = 6.4 Hz), 3.42(2H, q, J = 6.4 Hz), 3.74(2H, t, J = 6.4 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.30(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 5-1

フェニル N-(3-クロロプロビル) カルバメート

3-クロロプロビルアミン塩酸塩(6.5 g, 50 mmol)を用いて、製造例310-1と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物(4.316 g, 20.20 mmol, 40.40%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.18(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.68(2H, t, J = 6.0 Hz), 7.08(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.81(1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 3 2 6

6-カルバモイル-4-[1-(3-エトキシプロピルカルバモイル)1H-イ
ンドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-[1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-エトキシプロピル)カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例310と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (103 mg, 0.2227 mmol, 26.67%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.80(2H, t, J = 6.8 Hz), 3.34(2H, q, J = 6.8 Hz), 3.39 - 3.46(4H, m), 4.02(3H, s), 6.24(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例326-1

フェニル N-(3-エトキシプロピル)カルバメート

3-エトキシプロピルアミン (6.0 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例310-1と同様の反応を行い、N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (10.76 g, 48.19 mmol, 96.39%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.22(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.40(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.51(2H, q, J = 7.0 Hz), 3.56(2H, t, J = 6.0 Hz), 5.58(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例327

6-カルバモイル-4-[1-(3-ジエチルアミノプロピルカルバモイル)1H-イ
ンドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(240mg, 0.7157mmol), フェニル N-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバメート(197mg, 0.7872mmol), 水素化ナトリウム(31mg, 0.7872mmol)を用いて実施例310と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物(65mg, 0.1328mmol, 18.55%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J = 7.2 Hz), 1.69(2H, m), 2.42-2.48(6H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.91(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.2-6(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

製造例327-1

フェニル N-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバメート

3-ジエチルアミノプロピルアミン(7.9ml, 50mmol)をジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、以下製造例310-1と同様の反応を行い、N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、淡黄色油状物として標題化合物(7.21g, 28.80mmol, 57.60%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.06(6H, t, J = 7.0 Hz), 1.71(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 2.49-2.57(6H, m), 3.36(2H, q, J = 6. Hz), 6.83(1H, brs), 7.12(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例328

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(3-メチルチオプロピル)1H-インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(280mg, 0.8349mmol), フェニル N-(3-メチルチオプロピル)カルバメート(207mg, 0.9184mmol), 水素化ナトリウム(37mg, 0.9184mmol)を用いて実施例310と同様の方法

により、無色結晶として標題化合物 (177 mg, 0.3810 mmol, 45.64%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.84(2H, tt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 2.48(3H, s), 2.55(2H, t, J = 6.8 Hz), 3.57(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.18(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s), 7.72(1H, s), 7.85(1H, s), 7.94(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.27(1H, brs), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.72(1H, s).

製造例 328-1

フェニル N-(3-メチルチオプロピル)カルバメート

3-メチルチオプロピルアミン (5.5 ml, 50 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (10.486 g, 46.54 mmol, 93.08%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.89(2H, quintet, J = 6.8 Hz), 2.12(3H, s), 2.58(2H, t, J = 6.8 Hz), 3.38(2H, q, J = 6.8 Hz), 5.21(1H, brs), 7.12(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 329

6-カルバモイル-4-[1-(2-クロロエチルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(2-クロロエチル)カルバメート (184 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 3.10 と同様の方法により、淡黄色結晶として標題化合物 (36 mg, 0.0820 mmol, 9.82%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 4.03(2H, t, J = 9.2 Hz), 4.59(2H, t, J = 9.2 Hz), 6.44(1H, d, J = 5.6 Hz), 6.75(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.24(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.76(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.85(1H, brs), 8.38(1H, d, J = 8.8

Hz), 8.62(1H, d, J = 5.6 Hz), 8.72(1H, s).

製造例 3 2 9 - 1

フェニル N-(2-クロロエチル)カルバメート

2-クロロエチルアミン塩酸塩(5.8 g, 5.0 mmol)を用いて製造例3 1 0 - 1と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサンに懸濁させ、結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物(6.088 g, 30.49 mmol, 60.99%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.66(2H, t, J = 6.0 Hz), 7.09(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(2H, t, J = 7.6 Hz), 8.01(1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 3 3 0

4-[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(4.0 mg, 0.1249 mmol, WO 97 17329に記載)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.7 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(1.0 mg,)を加え、室温で15分間攪拌した。これに2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.018 ml, 0.1561 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル:エタノール=10:1に懸濁、これをヘキサンで希釀後結晶を濾取し、ジエチルエーテル:エタノール=10:1で結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物(3.5 mg, 0.0736 mmol, 58.94%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 6.44(1H, J, J = 5.2 Hz), 6.75(1H, d, J = 4.0 Hz), 6.94-7.20(2H, m), 7.23(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.63(1H, s), 8.14-8.22(1H, m), 8.29(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 3 3 1 - 1

4-[1-(フェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(2.5 mg, 0.0780 mmol), フェニルイソシアネート(0.013 ml, 0.117 mmol)を用いて実施例330と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：エタノール=10:1に懸濁、結晶を濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物(1.1 mg, 0.0250 mmol, 32.09%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 6.45(1H, m), 6.73(1H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.38-7.43(3H, m), 7.65-7.69(3H, m), 7.97(2H, m), 8.08(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.38(1H, d, J=8.8 Hz).

実施例331-2

4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(2.5 mg, 0.0780 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.4 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(6 mg)を加え、室温で15分間攪拌した。これにフェニル-N-(2-チアゾリル)カルバメート(3.0 mg, 0.1362 mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル・エタノール系)に付し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物(2.3 mg, 0.0515 mmol, 66.04%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.94(6H, s), 6.42(1H, d, J=5.2 Hz), 6.68(1H, d, J=3.4 Hz), 7.08(1H, d, J=4.0 Hz), 7.17(1H, d, J=8.8 Hz), 7.38(1H, s), 7.46-7.48(2H, m), 7.56(1H, s), 8.07(1H, d, J=3.4 Hz), 8.43(1H, d, J=5.2 Hz), 8.65(1H, d, J=8.8 Hz), 13.13(1H, brs).

実施例332

4-(1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン (5.0 mg, 0.1560 mmol), 水素化ナトリウム (8 mg, 0.1873 mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート (3.0 mg, 0.1716 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、淡赤色結晶として標題化合物 (3.0 mg, 0.0744 mmol, 47.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.71(2H, m), 0.94(2H, m), 2.91(1H, m), 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 5.79(1H, brs), 6.41(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.63(1H, d, J = 3.2 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.26(1H, s), 7.39 ~ 7.43(2H, m), 7.63(1H, s), 8.26(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 3334-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-6, 7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン (7.5 mg, 0.3122 mmol), 水素化ナトリウム (1.3 mg, 0.3278 mmol), フェニル N-(2-フルオロエチル) カルバメート (4.5 mg, 0.3278 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) に付し、無色結晶として標題化合物 (2.4 mg, 0.0586 mmol, 18.78%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.63(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, s), 4.53(1H, t, J = 5.0 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.0 Hz), 6.39(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.40(1H, s), 7.49(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55(1H, s), 7.96(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.48(1H, t, J = 5.0 Hz).

実施例 334

6, 7-ジメトキシ-4-(5-(1-(4-フルオロフェニルカルボニル)-インドリル)オキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (25 mg, 0.0780 mmol, W09717329, P.52 に記載) をトルエン (1.6 ml) に溶解し、4-フルオロフェニル イソシアネート (22 ml, 0.1951 mmol, 2.5 eqM) を加え、窒素雰囲気下 5 時間 30 分加熱還流した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0393 mmol, 50.44 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.43 (3H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.6 Hz).

実施例 3 3 5

6, 7-ジメトキシ-4-[5-(1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-インドリニル)オキシ]キノリン

6, 7-ジメトキシ-(4-(5-インドリニルオキシ)キノリン (20 mg, 0.0620 mmol) を用いて実施例 3 3 4 と同様の反応を行うことにより、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0392 mmol, 63.19 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.30 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, brs), 7.01-7.07 (4H, m), 7.42 (2H, dd, J = 9.2, 13.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 3 3 5-1

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (30 mg, 0.0780

mmol, W09717329, P.52 に記載) をトリフルオロ酢酸 (0.9 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルシラン (45 ml, 0.2808 mmol, 3.0 eqM) を加え、窒素雰囲気下室温で4時間30分攪拌した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0620 mmol, 66.28 %)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.08 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.06 (6H, s), 6.48 (1H, d, J = 5. 4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5. 4 Hz).

実施例3.3.6

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルチオプロピル) ウレア

実施例1.1と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (40mg, 0.088mmol) と 3—(メチルチオ) プロピルアミンから表記化合物 (35.7mg, 0.077mmol, 87.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆)□(ppm): 1.68 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.23 (1H, t, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.61 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.0Hz), 8.75 (1H, s).

実施例3.3.7

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルスルフオニルプロピル) ウレア

実施例1.1と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.11mmol) と 3—(メタンスルフオニル) プロピルアミンから表記化合物 (32.4mg,

0.065mmol, 59.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.30 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 3 8

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(メチルスルフォニル) ウレア

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (11mg, 0.275mmol) をテトラヒドロフラン (8mL) に懸濁させ、氷水浴冷却下にメタンスルフォニルアミド (31.4mg, 0.330mmol) を加えた後、室温にて 10 分攪拌した。フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.110mmol) を加え 60°Cにて 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、テトラヒドロフラン—ヘキサン (1:2) を加えて結晶化させ、表記化合物 (37.6mg, 0.082mmol, 75.0%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.75 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (2H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 3 9

メチル 4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例 1 0 と同様の手法により、4—(4—アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—メトキシカルボニルキノリン (486mg, 1.5mmol) と 4—フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物 (600mg, 1.3mmol, 86.8%) を淡褐色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 3 9 - 17-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

WO 00 50 405 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン ヒドロクロリド(5.19g, 18.0mmol)から、製造例 1 1 と同様の手法により表記化合物(1.743g, 4.91mmol, 27.2%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.32 (2H, d, J=9.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 3 3 9 - 24-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン

製造例 1 0 と同様にして 7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.73g, 4.88mmol)から表記化合物(1.053g, 3.25mmol, 66.5%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 3 4 0メチル 7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 3 1 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol)とフェニル N-(1,3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(306mg, 0.68mmol, 45.3%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.37 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, br), 10.53 (1H, br).

実施例 3 4 14-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(300mg, 0.65mmol)にメタノール(9ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、室温で2時間、60°Cにて20分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1規定塩酸を加えて中和後、メタノール(6ml)、水(6ml)を加えて一晩攪拌し、析出した淡褐色結晶をろ取、減圧乾燥し、表記化合物(227mg, 0.51mmol, 78.0%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

実施例 3 4 27-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド

実施例341と同様の手法により、メチル 7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート(263mg, 0.58mmol)から表記化合物(243mg, 0.56mmol, 95.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.2Hz), 9.64 (1H, s).

実施例 3 4 32-プロピル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-プロパノール(0.15ml)を加えて室温で一晩搅拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(15.0mg, 0.03mmol, 16%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J=6.4Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.46 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例3 4 4

2-メトキシエチル 4-((4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-((4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷搅拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-メトキシエタノール(0.15ml)を加えて室温で一晩搅拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(47.1mg, 0.093mmol, 49.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.65 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s).

実施例3 4 5

2-メトキシエチル 7-メトキシ-4-((4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリ
上

7-メトキシ-4-((4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリックアシド(87.3mg, 0.20mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド・ヒドロクロリド(58mg, 0.30mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物(41mg, 0.30mmol)、トリエチルアミン(0.084ml, 0.60mmol)、2-メトキシエチルアミン(0.052ml, 0.60mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチル、次いでヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物(24.4mg, 0.049mmol, 24.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.48 (4H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.51 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 10.54 (1H, s).

実施例3 4 6

N 6-メトキシ-7-メトキシ-4-((4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-4-((4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリックアシド(55mg, 0.13mmol)とメトキシルアミン・ヒドロクロリドから、実施例3 4 5と同様な手法により、表記化合物(36.1mg, 0.078mmol, 61.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 11.44 (1H, s).

実施例3 4 7

4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)ー7-メトキシー6-キノリンカルボキサミド

実施例10と同様の方法で4-(4-アミノフェノキシ)ー7-メトキシー6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.16mmol)と2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートから表記化合物(59.9mg, 0.13mmol, 79.8%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例347-1

4-(4-アミノフェノキシ)ー7-メトキシー6-キノリンカルボキサミド

製造例14に記載された4-(4-アミノフェノキシ)ー6-シアノー7-メトキシキノリン(4.76g, 11.6mmol)から実施例112と同様の手法により表記化合物(1.56g, 5.0mmol, 43.4%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.15 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例348

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)ー4-メチルアミノフェノキシ)ー7-メトキシー6-キノリンカルボキサミド

実施例10と同様の方法で7-メトキシー4-(4-メチルアミノフェノキシ)ー6-キノリンカルボキサミド(288mg, 0.89mmol)と4-フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物(265mg, 0.58mmol, 64.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.29 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 4 8 - 17-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-メチルアミノフェノール(1.04g, 8.45mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した。製造例152-3で得られた7-メトキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド(1.00g, 4.23mmol)を加え、100°Cにて3時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(815mg, 2.52mmol, 59.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (3H, s), 4.09-4.16 (4H, m), 5.88 (1H, br), 6.45 (1H, d, J=5.6Hz), 6.68 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例 3 4 97-メトキシ-4-(4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例131と同様の方法で6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(50mg, 0.16mmol)とフェニル-N-(1,3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(33.0mg, 0.073mmol, 47.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30-7.33 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 04-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) とシクロプロビルアミンから表記化合物 (30.0mg, 0.073mmol, 49.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.54 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=2.8Hz), 6.60 (1H, d, J=5.6Hz), 7.27 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 350-1

4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート

製造例 17 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン (323mg, 1.00 mmol) と 4-ニトロフェニル クロロフォルメートから表記化合物 (373mg, 0.076mmol, 76.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.47 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.56 (1H, d, J=5.6Hz), 7.23 -7.45 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.27 (2H, d, J=8.8Hz), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 351

7-メトキシ-4-(4-((3-メチルチオプロビルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルチオ)プロビルアミンから表記化合物 (44.8mg, 0.099mmol, 65.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.64 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.42 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (1H, t, J=5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3524-(4-((3-メチルスルフォニルプロビルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルスルフォニル)プロビルアミンから表記化合物 (42.7mg, 0.088mmol, 58.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.81 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, t, J=5.6Hz), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3534-(3-フルオロ-4-((3-メチルチオプロビルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3-(メチルチオ)プロビルアミンから表記化合物 (71.1mg, 0.155mmol, 77.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.69 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.04-2.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (1H, t, J=6.0Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 353-1フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン (752mg, 2.30mmol) から表記化合物 (391.5mg, 0.875mmol, 38.1%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.02 (2H, m), 7.21 -7.31 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.23 (1H, br), 8.68 (1H, d, J=5.6Hz), 9.27 (1H, s).

実施例 3 5 4

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メチルスルfonyル) プロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3 - (メチルスルfonyル) プロピルアミンから表記化合物 (41.3mg, 0.084mmol, 42.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm) : 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73 (1H, t, J=5.6Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 - 8.66 (2H, m).

実施例 3 5 5

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンから表記化合物 (47.4mg, 0.105mmol, 69.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm) : 3.96 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.09 (1H, d, J=8.8Hz), 7.17 (1H, t, J=6.4Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.64 - 8.67 (2H, m).

実施例 3 5 6

4 - (4 - ((3 - エトキシ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル -

7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3-エトキシプロピルアミンから表記化合物 (45.2mg, 0.099mmol, 66.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.10 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65 (2H, m), 3.14 (2H, q, J=7.2Hz), 3.35-3.44 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.61 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

実施例 357

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (23.9mg, 0.057mmol, 77.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.08 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, t, J=5.2Hz), 4.52 (1H, t, J=5.2Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.88 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 358

4-(4-((3-クロロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 3-クロロプロピルアミンから表記化合物 (22.0mg, 0.049mmol, 66.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.89 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20

(1H, m), 8.37 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 5 9

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロプロビルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3 - フルオロプロビルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (7.9mg, 0.018mmol, 12.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.82 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (1H, t, J=6.0Hz), 4.55 (1H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 6 0

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((3 - メトキシプロビルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.106mmol) と 3 - メトキシプロビルアミンから表記化合物 (35.2mg, 0.075mmol, 71.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 0 - 1

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

製造例 1 0 に記載した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2

ーメトキシエトキシ) キノリン(3.448g, 9.67mmol) から、実施例 112 と同様な手法により、表記化合物(1.303g)を褐色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 360-2

4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(1.303g, 3.69mmol) から表記化合物(1.462g, 3.09mmol, 83.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.89 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 -7.29 (7H, m), 7.42 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例 361

4-(4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物(33.1mg, 0.075mmol, 74.8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.26-3.38 (5H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.51 (1H, t, J=5.2Hz), 6.39 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.54 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例 362

4-(4-((3-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記

化合物 (8.0mg, 0.018mmol, 17.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.76-1.87 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.62-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s).

実施例 3 6 3

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メトキシプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (50mg, 0.102mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (37.2mg, 0.076mmol, 75.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=11.2Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 3 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

製造例 1 2 に記載された 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (6.368g, 18.0mmol) から、実施例 1 1 2 と同様な手法により、表記化合物 (991mg) を淡黄色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 3 6 3 - 2

フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7

— (2-メトキシエトキシ) — 6-キノリンカルボキサミド (991mg, 2.67mmol) から表記化合物 (1.074g, 2.19mmol, 81.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.21 - 7.30 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, br), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 3.6.4

4- (4- (3-フルオロ- (2-フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) — 7- (2-メトキシエトキシ) — 6-キノリンカルボキサミド

実施例 1.1 と同様の手法により、フェニル N—(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.4mg, 0.077mmol, 76.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.52 (1H, t, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=6.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3.6.5

4- (4- (3-フルオロ- (2-フルオロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) — 7- (2-メトキシエトキシ) — 6-キノリンカルボキサミド

実施例 1.1 と同様の手法により、フェニル N—(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (6.8mg, 0.014mmol, 14.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.76-1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, d,

$J=5.2\text{Hz}$), 8.75 (1H, s).

実験例 3 6 6

4-(3-クロロ-4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実験例 1 0 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol)と4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(53.6mg, 0.111mmol, 76.9%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.14 (2H, m), 7.28 (1H, dd, $J=2.4, 9.2\text{Hz}$), 7.47 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.43 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 6-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-アミノ-3-クロロフェノール(1.213g, 8.45mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol)を徐々に加えて30分間攪拌した。製造例 1 5 2-3 で得られた7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(1.00g, 4.23mmol)を加え、100°Cにて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル/メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、テトラヒドロフランに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(1.216g, 3.54mmol, 83.7%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.10 (2H, s), 4.13 (3H, s), 5.90 (1H, br), 6.46 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.64 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27 (1H,

s)。

実施例 3 6 7

4-(3-クロロ-4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol)とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(38.3mg, 0.082mmol, 56.2%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.0Hz), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.19 (1H, s).

実施例 3 6 8

4-(3-クロロ-4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(70mg, 0.15mmol)とシクロプロビルアミンから表記化合物(22.4mg, 0.052mmol, 34.8%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 8-1

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-

メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (600mg, 1.745mmol) から表記化合物 (708mg, 1.526mmol, 87.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.6Hz), 9.27 (1H, s).

実施例 3 6 9

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (200mg, 0.431mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (95.8mg, 0.221mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.98 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, t, J=4.8Hz), 4.53 (1H, dd, J=4.8, 5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 (1H, d, J=2.4, 8.8Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22-8.25 (2H, m), 8.64-8.66 (2H, m).

実施例 3 7 0

7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (760mg, 1.452mmol) とシクロプロビルアミンから表記化合物 (663mg, 1.363mmol, 93.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 6.82 (1H, d, J=2.8Hz), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 12.0Hz), 7.38 (1H, d, J=7.2Hz), 7.44 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=7.2Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 370-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 8 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(2.27g, 5.89mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(752mg, 1.86mmol, 31.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.77 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.91 (3H, m), 7.41-7.54 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.31 (1H, s).

製造例 370-2

フェニル-N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の手法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド(752mg, 1.864mmol)から表記化合物(760mg, 1.452mmol, 77.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 5.35 (2H, s), 5.80 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=6.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 371

4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 83 と同様の手法により、7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(640mg, 1.316mmol)から表記化合物(498mg, 1.256mmol, 95.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.57 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2Hz), 7.30 (1H,

s), 7.34 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 -8.26 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.91 (1H, br), 8.96 (1H, s).

実施例 3 7 2

4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 -フルオロフェノキシ) -7 - (3 - (N, N-ジエチルアミノ) プロポキシ) -6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 -フルオロフェノキシ) -7 -ヒドロキシ-6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) とN - (3 -クロロプロビル) -N, N-ジエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (34.2mg, 0.067mmol, 53.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.44 -2.49 (4H, m), 2.57 -2.59 (3H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=10.8Hz), 7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 3 7 3

4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 -フルオロフェノキシ) -7 - (2 - (N, N-ジエチルアミノ) エトキシ) -6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 -フルオロフェノキシ) -7 -ヒドロキシ-6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) とN - (2 -プロモエチル) -N, N-ジエチルアミン ヒドロプロミドから表記化合物 (20.6mg, 0.042mmol, 33.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.97 (6H, t, J=7.2Hz), 2.50 -2.58 (5H, m), 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=6.8Hz), 7.34 (1H, d, J=11.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz),

8.80 (1H, s).

実施例 3 7 4

4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (3 - (4 - モルフォリノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ-6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (3 - クロロプロビル) モルフォリンから表記化合物 (35.0mg, 0.067mmol, 53.0%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46 - 2.50 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.19 - 8.24 (2H, m), 8.65 - 8.67 (2H, m).

実施例 3 7 5

4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルフォリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ-6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.1mg, 0.069mmol, 54.6%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 - 2.56 (5H, m), 2.79 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6Hz), 7.33 (1H, d, J=12.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.19 - 8.23 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3 7 6

4 - (4 - (シクロプロビルアミノカルボニル) アミノ-3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ((2 - ピリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 2-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.4Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.19-8.23 (3H, m), 8.61-8.68 (3H, m).

実施例 3 7 7

4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-((3-ピリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 3-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=1 0.0Hz), 7.32 (1H, d, J=12.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.23 (2H, br), 8.57 (2H, br), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 3 7 8

4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-((4-ピリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 4-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.061mmol, 48.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz),

7.32 (1H, d, J=11.6Hz), 7.53 -7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.60 -8.66 (3H, m).

実施例 3 7 9

7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(シクロプロビルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (2.97g, 5.50mmol) とシクロプロビルアミンから表記化合物 (2.433g, 4.84mmol, 87.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz).